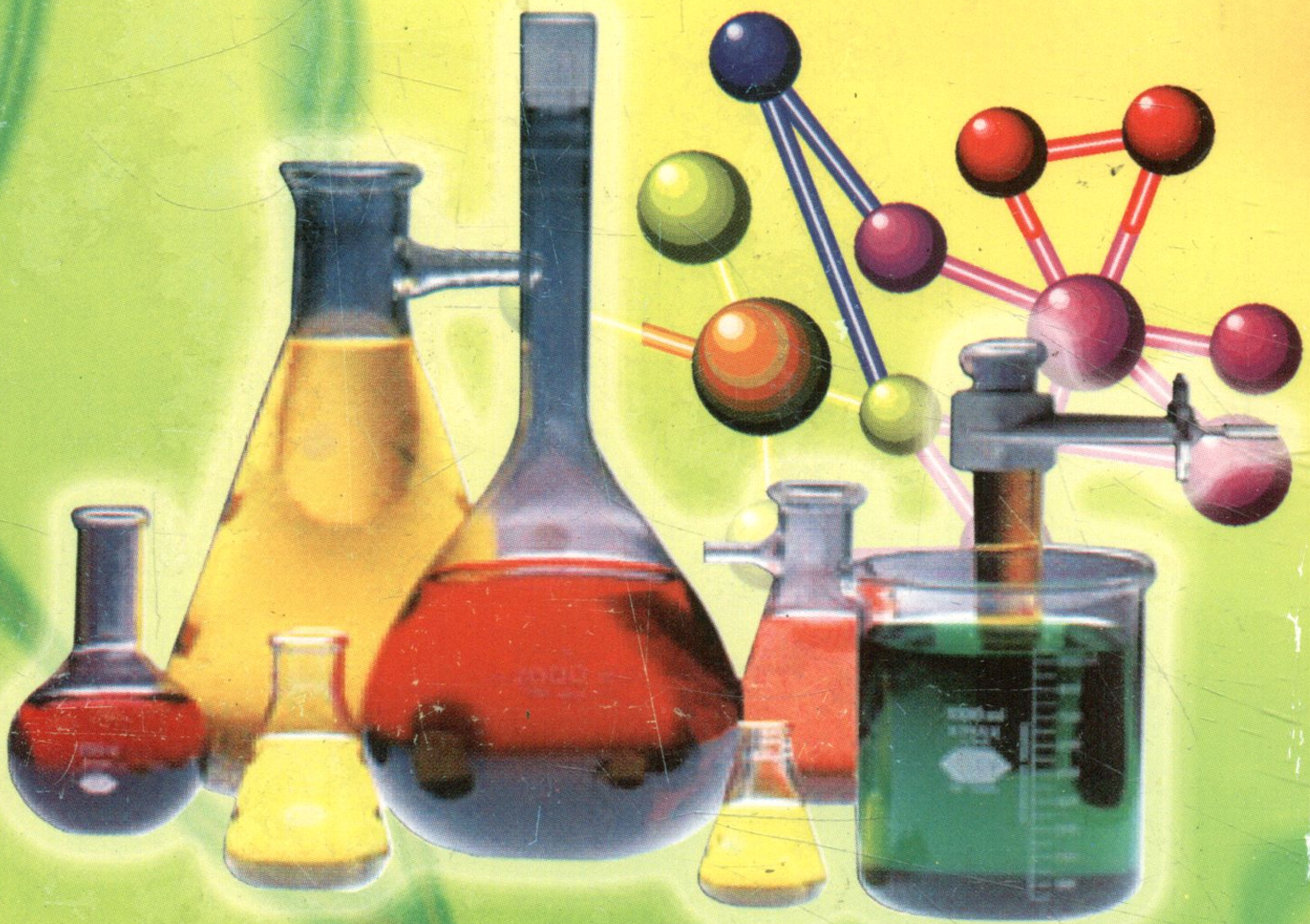
تخليق وتصنيع المبيدات

الكتاب من جزءين

(الجزء الأول)



أستاذ دكتور

زيدان هندي عبدالحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

الناشر

كانزا جروب

تخليق وتصنيع المبيدات

الجزء الأول

الأستاذ الدكتور

زيدان هندي عبد الحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة - جامعة عين شمس

الناشر

كانزا جروب

٢٠٠٤

تخليق وتصنيع المبيدات

الجزء الأول

◈ إعداد: الأستاذ الدكتور

زيدان هندي عبد الحميد

أستاذ كيمياء المبيدات والسموم

كلية الزراعة ـ جامعة عين شمس

◈ التنسيق الداخلي:

احمد حسين عواد

◈ الناشر: **كانزا جروب للنشر والتوزيع**

٩ عمارات أعضاء هيئة التدريس بجامعة عين شمس
الدمرداش ـ القاهرة ـ جمهورية مصر العربية
ت/ف: ٤٨٥٤٧١١ ـ ٤٨٣٥٥٤٣ (٢٠٢)

◈ **الطبعة:** الأولي ٢٠٠٤

◈ رقم الايداع: **١٠٥٦٦ / ٢٠٠٤**

بسم الله الرحمن الرحيم

إهـــداء

✍ إلي والدي ووالدتي رحمة الله عليهما ....

✍ تحية وإعزاز وتقدير إلي زوجتي العزيزة ....

أ.د. نجوي محمود محمد حسين

رئيس بحوث معهد بحوث وقاية النبات

مركز البحوث الزراعية ـ وزارة الزراعة

✍ الزوجة التي شاركتني مر الحياة وحلوها.... وكانت لي عونا كبيرا ولأسرتي خير راعيا.... مع الدعاء أن يحفظها الله ويرعاها....

✍ أبنائي الأعزاء/ **عمرو زيدان ـ أيمن زيدان ـ خالد زيدان** وفقهم الله .... فقد كانوا عونا وسندا لنا كل الوقت.

✍ أساتذتي وزملائي بكلية الزراعة جامعة عين شمس ـ الجامعات الأخري ـ مراكز البحوث والمعاهد البحثية..... لما قدموه لي من عون صادق.

✍ أحفادي/ سلمي أيمن زياد عمرو سليم أيمن

المحتويات

الصفحة

الجزء الأول

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة الكتاب:

بعد ان انتهيت او اتممت كتابي الاخير عن بكتريا الباسيليس Bt ودور منتجاتها من التوكسينات في السيطرة علي الافات التي تهاجم المحاصيل الزراعية وتلك التي تنقل مسببات الامراض المتوطنة والوبائية للانسان والحيوان وغيرها من مخلوقات القادر الخالق العظيم وقد وصفتها بمايسترو المبيدات الحيوية كنت في حيزة في اختيار الكتاب التالي اذا اذن العلي سبحانة وتعالي وكان في العمر بقية. كنت في حيرة من امري بين اختيارين او ثلاثة: الاول عن تخليق مبيدات الافات وهو اصعب الخيارات بسبب سرية كل ما يتعلق بهذة التكنولوجيا والكيمياء التخليقية وغيرها بل هي ستار حديدي بعيدا عن العبث حماية للاستثمارات الضخمة التي تنفق في سبيل الحصول علي مركب جديد مقبول بيئيا يوفي كل المتطلبات خاصة ما يتعلق منها بالفاعلية والامان البيئي بشمولية لا تقبل النقصان او الاعفاءات. كان الخيار الثاني يتعلق بتناول التجربة المصرية في الفورمونات او الجاذبات الجنسية في برنامج الادارة المتكاملة للافات في حقول القطن وما تحقق من نجاحات جعلت مصر تحتل الصدارة بين دول العالم في تعظيم ادخال هذة الوسيلة الامنة ترشيداً لاستخدام المبيدات بل وخفض كمياتها ومرات استخدامها بشكل اذهل كل العاملين في مجال وقاية النباتات. كنت اريد ان اوضح ضرورة اعادة دخول هذة الوسيلة غير التقليدية الاكثر امانا علي الانسان والبيئة والنبات مع استيعاب الدرس الذي ادي لفشل برنامج الادارة المتكاملة للافات في القطن كلية والقاء التهم علي الفورمونات وهي برئية براءة الذئب من دم ابن يعقوب. كان الفشل هذا والذي حدث عام ١٩٩٨ خير دليل علي خطورة وخطأ اتخاذ القرارات العشوائية دون دراسة والمام بكل الظروف المحيطة بالافات والمحصول فالامر ليس بمنجهية ... الخيار الثالث كان يتمثل بمؤلف عن مبيدات الحشائش علي امل ان يعرف مسئولي مكافحة الافات في مصر اهمية مكافحة الحشائش في تحديد الانتاجية

المحصولية وجودة المحصول الناتج لان استخدام هذة الوسيلة الكيميائية في مصر يثير الاسي بالرغم من تاثيراتها الجانبية الضارة علي المحاصيل والتربة والبيئة. اتمني تعظيم ادخال مبيدات الحشائش في منظومة الادارة المتكاملة للافات بالرغم من تعاظم اتجاه الزراعة العضوية وتقليل او منع كل ما هو كيميائي معدني او عضوي في عملية الانتاج حتي يتواكب المنتج مع متطلبات التصدير للدول المتقدمة خاصة الاوربية بعد ان تم التوقيع علي اتفاقية التجارة الحرة العالمية "الجات". في النهاية تغلب علي البداية في الكتابة في موضوع تخليق المبيدات اثراء للمكتبة العربية بوجة عام والمكتبة المصرية بوجة خاص لان الموضوع صعب وتناولة اصعب وعلي الله قصد السبيل.

لقد كان هناك عامل ضاغط اخر في اختياري للكتابة في موضوع تخليق المبيدات وهو انني كنت مكلف بتدريس مقرر "تخليق المبيدات" لطلبة الدراسات العليا بالكلية وكان علي ان افصل واميز بين التخليق والتصنيع ولو انهما مطلوبان معا حتي يجد المركب مكانا في سوق المبيدات كوسيلة مفضلة لمكافحة الافات. دون ان اتعمد وجدتني تناولت موضوع التخليق والحصول علي مركب جديد ذات نشاط وحيوية ضد الافات بتفصيل يتمشي مع موضوع الكتاب الذي تم نشرة عام ٢٠٠٢ من خلال الناشر "كانزا جروب" تحت عنوان "السموم النباتية ومكافحة الافات" حيث تناول الباب الاول "استعراض عن الاقترابات المتبعة لاكتشاف مبيدات كيميائية مقبولة بيئيا" في فصلين: الاول بعنوان "استعراض تاريخي والكش عن مبيدات قابلة للانهيار الحيوي" والفصل الثاني تناول "الابتكار في كيمياء المبيدات الحشرية". في هذا المجال تناولت باختصار وبقدر المعلومات التي اتيحت لي في ذلك الوقت الاستعراض التاريخي عن المبيدات، تطوير صناعة المبيدات، اقترابات الكشف عن المبيدات الحشرية القابلة للانهيار الحيوي، التخليق والاختبارات التجريبية ، التخليق الحيوي العقلاني والتفرقة بين كفاءة المركبات .... لقد وفقني الله سبحانة وتعالي في الحصول علي معلومات عن مفاهيم ونماذج التخليق، التفرقة الشاملة بين المركبات الطبيعية، ثم البحث عن الجيل الرابع من مبيدات الافات والتطور التاريخي للمبيدات الحشرية، المكافحة الهورمونية في

الحشرات ثم تطرقت الي مسارات جديدة للبحث عن كيميائيات زراعية جديدة من المصادر الطبيعية لادارة السيطرة علي الافات وخاصة الفورمونات واحماض البوليتيك النباتية وكان لابد ان اتناول دور الصناعة في هذا المضمار التخليقي ووضع استراتيجيات جديدة في مكافحة الافات وتحمل مسئوليات التقويم الخاص بالمخاطر والامان وادارتها ومسئولياتها في التدريب والتوعية بل والمشاركة الجادة والامنة في وضع ادوار تنفيذ التشريعات علي المستوي المحلي والقومي والعالمي. عندما وجدت هذة النقاط قد تناولت في كتاب السموم النباتية تراجعت فكرة الاستمرار في هذا الكتاب وبعد مراجعة للنفس قلت لا غضاضة سوف اتناول التخليق للمبيدات والمواد الفعالة الحيوية من كافة المصادر الطبيعية والتخليقية مهما كانت المصاعب والصعوبات. لذلك كان التساؤل من اين ابدأ ؟ جاءت الاجابة سريعة تتمشي مع ما اؤمن به واناديي به دائما من ان من لا يعرف اساسيات واصول الكيمياء خاصة العضوية لن يكون قادرا علي فهم وهضم والالمام بكل ما يتعلق بالمبيدات. الكثير يعتبرون ان علم المبيدات ما هو الا عمليات رش المنتجات النهائية وهذة هي اضعف واسهل ما في الموضوع. لقد قصدت وجة الكريم جلت قدرتة وعلي الله قصد السبيل. مرة اخري اقول ويصدق ان كل ما يسفر عنه العلم هو من فيض الخالق الكريم ونعمته الذي خلق كل شئ فاحسن خلقة يارب.

بادئ ذي بدأ أقول ان الكيمياء chemistry تطلق علي علم طبيعة الاشياء حيث يستهدف تفسير طبيعة المواد التي تكون البيئة الطبيعية وتلقي الضوء عن اسباب وجود خصائص مختلفة توصف هذه المكونات وكيفية فهم التراكيب. وكيف تتغير وتدخل في المناورات السلوكية والمصيرية وغيرها. مع فجر القرن التاسع عشر وفي بداية العصر الذهبي للكيمياء كانت المواد الطبيعية التي تخلق في الكائنات الحية هي مصدر فهم الكيمياء العضوية كما في الاخشاب والعظام والطعام والادوية ومكونات اجسامنا وغيرها. بالطبع لا يمكن نسيان المواد غير العضوية في المعادن مثل الاملاح والصخور والزجاج وغيرها. بسبب سيادة الاعتقاد بالقوي الحيوية للمركبات العضوية

تم فصل الكيمياء العضوية عن الكيمياء غير العضوية وكان ذلك طاغيا في منتصف التاسع عشر. لقد اتفق علي ان الكيمياء العضوية هي كيمياء الكربون او المركبات التي تحتوي علي الكربون مثل الكربونات، ثاني اكسيد الكربون، السيانيدات المعدنية والاخيرة احدثت لبس في الموضوع ولذلك استقر علي ان الكيمياء العضوية هي كيمياء المركبات التي تحتوي علي رابطة كربون-كربون. لقد تم تعريف علي ما يزيد عن ٢ مليون مركب عضوي حتي الان يضاف اليها عشرات الالاف من المركبات الجديدة كل عام سواء من خلال الاكتشاف في الطبيعة او التجهيز في المعامل. من غير المستغرب ان يقوم الكيميائي بتحضير ما يزيد عن غير الالف مركب طوال حياته العلمية. نظرة سريعة عن تطور اعداد المركبات منذ البداية يوضح هذا القول ففي عام ١٨٨٠ كان عدد المركبات العضوية يقارب ١٢٠٠٠ ثم قفز في عام ١٩١٠ الي ١٥٠٠٠٠ مركب ثم قارب ٥٠٠٠٠٠ عام ١٩٤٠ والان وصل الي عدة ملايين. هذه هي المركبات النقية معروفة التركيب والتي خلقت بواسطة كيميائي التخليق في المعمل. ملايين اخري من المركبات تخلق بواسطة الكائنات الحية. هل يتصور البعض ان كائن حي دقيق مثل البكتريا يحتوي جسمه نفسه علي خليط من عشرات الالاف من المركبات العضوية ضرورية للحياه وقد امكن عزل وتعريف العديد منها ومعرفة التراكيب الكيميائية في المعامل.

في هذا المقام نشير الي ان معظم المواد العضوية الطبيعية عبارة عن مخاليط مثل الخشب والمطاط والورق والملابس والتربنتين وزيت الزيتون والفيتامينات والعطور والادوية وهذه المركبات تنقي او تحور بالطرق الكيميائية. العديد من الكيميائيات من حولنا وفي حياتنا اليومية لم تكن معروفة قبلا وقد تحصل عليها من التخليق الكيميائي مثل البولي ايثيلين والبلاستيك والافلام والصبغات والادوية والاصباغ والجازولين والددت والكحولات. المواد العضوية تحترق وتعطي الكربون العنصري علي عكس المواد غير العضوية.

الباب الاول

بعض المعلومات الاساسية في الكيمياء العضوية والتخليقية عصب الحصول علي المبيدات والجرعات الفعالة حيويا

الفصل الاول: اساسيات وطبيعة الكيمياء العضوية

الفصل الثاني: معلومات اساسية في الكيمياء العضوية التخليقية

الفصل الاول

اساسيات وطبيعة الكيمياء العضوية

أولا: مقدمة عن طبيعة الكيمياء العضوية

لا اعتقد ان هناك من ينكر دور الكيمياء بكل فروعها وعلي راسها الكيمياء العضوية في كل ما نحن فيه الان من نعم ورفاهية في كل نواحي الحياة. اليست الكيمياء هي التي جعلتنا نستفيد ونسخر مواد الطبيعة نباتية او حيوانية وغيرها حيث انها تختص بدراسة ملايين المركبات من الناحية بين النظرية والتكوينية وكذلك طرق تحضير او تخليق هذة المركبات ناهيك عن الكشف عن الخواص المميزة لكل مجموعة ولكل مركب. مازال في الذاكرة ما قال به استاذي العظيم رحمه الله رحمة واسعة عالم الكيمياء الذي حبب الي هذا العلم وساعدني كثيرا في دراسات الماجستير والدكتوراه أ.د. فتحي احمد عبد الحافظ في اوائل الستينيات بوجود ما يقرب من ثلث مليون مركب في ذلك الوقت وان هذا العدد في تزايد مستمر من يوم لاخر بل من ساعة لاخري. هكذا قال وهكذا كتب وسجل في كتابه "الكيمياء العضوية" الصادر من مكتبة الانجلو المصرية عام ١٩٦٣. من هذا المرجع الذي لم يظهر بعده وخلال ما يزيد عن ٤٠ عاما ما يضاهية او يقارب. من مستواه لذلك لا يسعني الا ان اكرر طلب الرحمة من الله العلي القدير لهذا الاستاذ الجليل. لقد مهد لهذا الكتاب بالقول ان الكيمياء العضوية كانت تعبر عن المواد التي تتكون في النباتات والحيوانات بسبب القوي الحيوية. كان ذلك فيما قبل عام ١٨٢٤ عندما تمكن العالم Wohler بتحويل الملح المعدني سيانات الامونيوم الي المركب العضوي النتروجيني اليوريا دون ما حاجة الي عمليات حيوية معقدة او قوي حيوية كما كانوا يتصورون. لقد كان هذا الكشف مفتاح التطور والتقدم في علم الكيمياء العضوية لان هذا النجاح فتح الباب علي مصراعية في سبيل وامكانيات تحضير او تخليق أي مركب مطلوب بصرف النظر عن تاثيراته وسلوكياتة ومرات الاستخدام وما انعكس لاحقا علي الجري بلا هوادة نحو الكشف واكتشاف وتحضير جزيئات متميزة قادرة علي مكافحة الافات الا وهي المبيدات بكل انواعها

الموجهة للقضاء علي الحشرات او الفطريات او الحشائش وغيرها. لقد تاكد من نجاح الباحث وهلر وجود هوة كبيرة بين فرعي الكيمياء العضوية وغير العضوية وتوارت فكرة واعتقاد ان المركبات العضوية لابد وان تكون نتاج قوي حيوية في النباتات والحيوانات وغيرها من الكائنات الحية. تجدر الاشارة الي انه قد ترسخ في الاذهان ان المركبات العضوية لابد وان تحتوي علي الكربون والايدروجين وان كان الاعتقاد صحيحا الي حد ما الا انه ليس صحيحا ١٠٠% والا كان ثاني اكسيد الكربون وكربونات وبيكربونات الصوديوم مواد عضوية وهي في حقيقة الامر توضع مع المواد العضوية. لذلك توجد طرق اخري للتقسيم تفسر الوضع المتميز لذرة الكربون مقارنة باية ذرات اخري. دائما ما يثار تساؤل لماذا يتكلم الكل عن "كيمياء الكربون" ولا يتكلمون عن كيمياء البورون مثلا؟ هل السبب عظم المركبات التي يمكن الحصول عليها من الكربون ناهيك عن احتمال الحصول علي سلاسل ضخمة بعضها قد يحتوي علي ١٠٠ ذرة كربون. خلاصة القول ان الكيمياء العضوية هي كيمياء الكربون والايدروجين معا وليس الكربون فقط ثم يفضل ان يطلق عليها كيمياء الايدروجينات المكربنة "الهيدروكربونات" ومشتقاتها. ارجو ان اعود لهذا التعريف في موضع اخر.

للتوضيح اقول بعد التحول الشهير والمثير الذي اجراه عالم الكيمياء Wohler كما سبق التوضيح للامونيوم سيانات الي اليوريا ودعاالعالم الي التصريح بان نظرية القوة الحيوية vital force ليست صحيحة ...... ان من اكثر ما اسفرت عنه هذه التجربة اثارة واهمية توضح ان مادتين لهما نفس الصيغة النهائية البنائية مثل CH_4N_2O قد تكون مادتين مختلفتين طبيعيا. ادي هذا الي الاستنتاج بان الصفة المركزية الخاصة للمركبات العضوية ليست هي التكوين Composition ولكن الطريقة التي تندمج بها الذرات وهو ما يعرف بالتركيب Structure. لقد اكد علماء الكيمياء ان مفهوم القوي الحيوية لم يتواري او يموت في عام ١٨٢٨ بسبب تجربة فوهلر وفي عام ١٨٤٥ قام Kolbe بتخليق حمض الخليك وهو المكون الاساسي للخل من خلال سلسلة من التفاعلات المتتابعة التي بدأت بالكربون نفسه وهذا الحامض يملك

رابطة كربون-كربون. في عام ١٨٦٠ تطورت نظرية التركيب مما ساهم كثيراً في تطور ونمو الكيمياء العضوية. لقد كان الحدث الاكبر متواكبا في المانيا بواسطة Ketule واسكتلندا بواسطة Coyper عام ١٨٥٩ حيث اقترحا دون ترتيب ان الذرات في الجزيئات ترتبط معا بواسطة روابط وان كل نوع من الذرات يتميز ويوصف بانه يحتوي علي نفس العدد من الروابط في كل مركباته. بعد ذلك ظهرت الطبيعة الفراغية للجزيئات بواسطة العالمان Vant Hoff and Lebel عام ١٨٧٥ دون ترتيب واتفق علي ان ذرة الكربون مرتبطة بالكربون تقع علي زوايا متساوية بعضها البعض في الفراغ أي توجد اربعة اركان لشكل هرمي منتظم مع ذرة الكربون ومركزها.

المرحلة الثالثة في تاريخ الكيمياء العضوية تميزت بوصف الروابط الكيميائية علي انها ازواج الكترونات بواسطة Lewis عام ١٩١٧. ادي هذا التوصيف الي تفسير وتنفيذ العديد من التفاعلات الكيميائية مستغلين تحول المركبات الي مركبات اخري وظهرت نتيجة لهذا التوجة تفسيرات عقلانية عن طبيعة وميكانيكيات التفاعلات الكيميائية. لقد خلص البحاث في هذا المجال ان تحول جزئ لاخر (وهو المقصود بالتفاعل الكيميائي) يتطلب كسر بعض الروابط وعمل روابط اخري ولم يمكن فهم هذا الوضع في البداية حتي امكن تعريف الرابطة. لقد اضاف القرن العشرين الدراسات الخاصة بديناميكيات هذه التحولات.

كيميائي الكيمياء العضوية يضطلع بانشطة في غاية الضرورة نحو فهم ماهية هذه المعرفة ونخص بالذكر ثلاثة انشطة قد يتضمنها مشروع واحد وهي:

١- تحليل التركيب ٢- التخليق ٣- ديناميكية التفاعل

بوجه عام يجب تقدير التركيب structure كل مرة يجري فيها تفاعل كيميائي وفصل منتج من هذا التفاعل. اذا كانت هناك رؤية بان المركب الناتج يماثل مركب موجود ومعروف تقارن صفاته الطبيعية مع المعروف اما اذا كان المركب الناتج جديد يجب التاكد من التركيب. لذلك تعتبر تحليل التركيب من اهم فروع بحوث الكيمياء العضوية. في العادة لا تمثل هذه مشكلة لان الامر ببساطة ان الجزيئات الداخلة في

التفاعل وطبيعة التفاعل معروفة مما يعطي افاق واسعة لمعرفة المركب الجديد. من جهة اخري لا نغفل المشاكل المعقدة جدا عند عزل المركبات الجديدة من الطبيعة فيما يعرف بالحصول علي المنتجات الطبيعية. تحليل التركيب هو نفسه من حيث المفهوم والاسس والطرق سواء كان المنتج من مصدر طبيعي او ناتج من التخليق في التفاعلات الكيميائية. المركب الجديد غير المعروف تركيبة يتعرض لسلاسل من التفاعلات الكيميائية وفحص الخصائص الطبيعية وكلها تعطي تصور وادلة وتاكيد عن التركيب الكيميائي. الطرق الطبيعية للكشف عن التركيب في غاية الاهمية وقد ساهمت كثيرا في هذا المجال وهي في تطور مذهل عاما بعد اخر. التقدير الكامل للتركيب ممكن باستخدام الاجهزة المتقدمة مثل اشعة اكس وغيرها.

تخليق المركبات العضوية يتضمن تحويل المواد الموجودة ذات التركيب المعروف من خلال تفاعلات كيميائية متحكم فيها الي مركبات اخري تحمل التركيب الجزيئي المطلوب. عن طريق التخليق يستطيع الكيميائي خلق جزيئات خاصة تصمم خصيصا للوقوف علي حقيقة بعض الفرضيات النظرية او تختبر للكشف عما اذا كانت تصلح كدواء او لاية اغراض تجارية اخري والمقصود بالمواد الجديدة انها لم توجد من قبل علي وجه الارض وفي انحاء العالم. تجري محاولات عديدة من القدم وحتي الان للحصول علي المركبات الطبيعية في المعمل حيث ان التراكيب الكيميائية معروفة ومؤكدة وهذا يضيف كثيرا من المعرفة في مجال علم الكيمياء. في بداية القرن التاسع عشر كانت كل المركبات الموجودة طبيعية ولولا معرفة تركيبها لما تقدمت علوم الكيمياء خاصة العضوية ولا نجحت مجهودات تخليق مثل هذه المركبات او المركبات الجديدة. العبرة ليست بالتخليق ولكن في فهم ميكانيكيات التفاعلات الكيميائية لان هذا الفهم هو المفتاح الحقيقي الواعد للحصول علي تراكيب جديدة متميزة ذات فعالية حيوية كالمبيدات والادوية. خلاصة القول ان هدف التخليق هو عمل المواد المطلوبة في المعمل من خلال التنبؤ بافضل تتابعات للتفاعلات الكيميائية وكيفية تنفيذها واجرائها.

من المجالات الواسعة الانشطة دراسات التحولات الكيميائية بما يمكن من التنبؤ الكمي بمعدل ذي تفاعل وطبيعة المنتجات التي يفسر عنها هذا التفاعل. لقد بدأت دراسات ميكانيكيات التفاعلات في بداية العشرينيات من القرن التاسع عشر بعد وصف لويس للالكترونيات في الرابطة الكيميائية وتطورت هذه المعرفة في المانيا وانجلترا وامريكا. لقد ساهمت الكيمياء الطبيعية كثيرا في هذا العمل ومكنت ليس فقط في تحديد المعدلات الكمية للتفاعلات بل وتاثيرات الحرارة والتركيز والتغيرات الجزيئية وغيرها من الظروف التي تحدد مسارات التفاعلات العضوية. بالاضافة الي هذا التطور المذهل الا ان الحقب التاريخية الاخيرة تميزت بالتوسع الرهيب في الكيمياء العضوية الصناعية. قبل الحرب العالمية الاولي كان هناك طوفان من الصناعات الكيميائية خاصة في المانيا ولو ان مجالات التصنيع كانت محدودة الاهداف. لقد تغير هذا الوضع منذ ١٩٢٠ حيث بدأت الصناعة علي قناعة بالمجالات الاخري الواعدة مثل صناعات البلاستيك والالياف والافلام علي نطاق واسع. قدمت صناعة الصيدلانيات ادوية جديدة بسرعة مذهلة بحيث اصبح يصعب علي الاطباء تحديد ماهو الجديد وتمييزة عن القديم الذي اصبح في طي النسيان. استدعي ذلك الفوران انشاء العديد من المعامل مع امكانيات متقدمة ومتطورة للغاية بشريا وخبرات ومعدات وخطط بحثية عملاقة. لنا ان نتصور منظومة تقدم ٥٠ الف مركب كيميائي للبحث وكانت في معظمها تتاتي من الفحم والبترول وبعض المنتجات النباتية. علي امتداد ٣٠ عاما كان العالم ينعم فيما يطلق علية عصر الكيمياء العضوية اما الان فنحن نشقي بعصر الذرة والفرق بين العصران رهيب في مدخلاته ومخرجاته. مازال في جيب الكيمياء العضوية الكثير والكثير جدا.

مجال الكيمياء الحيوية يركز الان علي البيولوجيا الجزيئية وهي في الواقع والحقيقة دراسة اخري في مجال الكيمياء العضوية تركز علي هذه الجزيئات مثل البروتينات والاحماض النووية والسكريات العديدة والتي تكونها الكائنات الحية. لقد بذل كيميائي الكيمياء العضوية جهودا مضنية في البعد عن المواد من المصادر الطبيعية

والان عاد اليها مرة اخري وبشكل مكثف للحصول علي جزيئات معقدة بتراكيب خاصة في الكيمياء الحيوية. الان يعمل الكيميائي في الاتجاهين حيث تتداخل مع بعضها البعض. هذا الكيميائي الذي اكتشف تفصيلات التفاعلات التي تحفز النشاط الانزيمي قد يكون هو نفسه الذي يعمل علي محاكاه هذا العمل والتحفيز في تفاعلات معملية مخططة ومصممة جيدا.. في هذا المقام سوف نحاول فهم القواعد والاسس المرتبطة بالكيمياء العضوية وغيرها في الحصول علي مركبات جديدة فعالة بيولوجيا.

☒ **اذا تكلمنا عن هوية ونقاوة المواد Identity and purity of substances**

نقول ان الكيمياء العضوية سارت في اتجاهين او مستويين. بينما يقوم الكيميائيون باجراء تجاربهم وملاحظاتهم علي مواد فعلية سوائل او صلبة مرئية في اغلب الاحيان توضع في عبوات الا ان مانعنية في هذا المقام ونركز عليه هو ما يتمثل عن سلوك الجزيئات غير المرئية والجسيمات تحت الميكروسكوبية والتي توجد في كل مادة. هناك اتفاق علي ان سلوك أي مادة ما هو الا انعكاس لسلوك الجزيئات المكونة لها. من اكثر التتابعات شيوعا في مجال العمل في الكيمياء العضوية النواحي التالية:

١- **خصائص المركبات العضوية:** عندما يراد تعريف أي شئ او بعض الاشياء يشيع معرفة التفاصيل عن الشكل او اللون وهو ما يعبر عنه بالمظهر الخارجي او مورفولوجية الشئ. لقد تطور هذا الاتجاه كثيرا في وصف الانواع النباتية والحيوانية في علم البيولوجي ولم ينجح هذا الاسلوب في وصف البشر للفروق الكبيرة بين الافراد. للتفرقة بين البشر اتخذت مقاييس او معايير كمية في التمييز مثل الطول والوزن وتاريخ الميلاد والبصمة وعنوان الاقامة وهو ما يعرف بالهوية. بعد ذلك تم البحث عن صفة توجد في شخص ما وتميزه دون سائر البشر. هذا ما تم عملة في المركبات العضوية وهي في معظمها سوائل عديمة اللون ومواد صلبة ومن النادر تجهيزها من حيث المظهر الطبيعي. الصفات الطبيعية مثل حرارة الانصهاروالغليان والامصاص وغيرها من البيانات الضوئية (دليل

الانكسار، شدة امتصاص الضوء مع اطوال موجات مختلفة ...) تستخدم بشيوع لانها تقدم بيانات عديدة بهدف تمييز مركب ما عن مركبات اخري. لقد برزت في السنوات الاخيرة الدراسات والاقترابات الخاصة بالربط بين الصفات الطبيعية مع التركيب الجزيئي وهو يعتبر احد الفنون لتفسير مكونات الجزيئات العضوية. في وجود احتمال جزيئات متماثلة في مركبين هناك ضرورة لوسيلة حساسة تستطيع تمييزهما.

٢- **معايير النقاوة:** المركب النقي هو الذي تكون كل جزيئاته متماثلة. لكي ندرس سلوك هذه الجزيئات يجب ايجاد وسائل تفصل كل منها عن البعض الاخر.بعد ذلك نقوم بالفحص الميكروسكوبي لكل نوع من الجزيئات علي حدة حيث يشار اليه كمكون اساسي وليس كشوائب يمكن اهمالها. المواد غير النقية عبارة عن مخاليط من جزيئات اثنين او اكثر من المركبات وهي بذلك تظهر صفات طبيعية تختلف عن صفات المركبات النقية او وسيطة بينهما. سوف تتغير هذه الصفات الطبيعية مع التنقية. التعبير عن النقاوة يتطلب الاعتماد علي صفة لا تتغير مما يعني ان المركب نقي تماما.

٣- **مقارنة المركبات:** حيث ان النقد امتد للقول بان أي مركبين فيهما كل الصفات الطبيعية متماثلة يكون فيهما جزيئات متماثلة ومتطابقة كان لابد من اللجوء في اتجاه مقارنة الصفات الطبيعية المقارنة بين المواد واثبات هويتها (او عدم تماثلها). مع العديد من المركبات العضوية التي وصفت في مراجع الكيمياء غير موجودة في زجاجات الان فقد تكون فقدت او اعدمت او تدهورت مع الوقت وهذا ليس عيبا او تقصيرا حيث يمكن تجهيزها وتحضيرها في أي وقت تبعا للسجلات المتاحة. للتاكد من الحصول علي المادة المطلوبة نقوم بمقارنة الثوابت الطبيعية مع ما هو مسجل في المراجع الاصلية. كذلك يقارن المركب المخلق جديدا مع المركب الموجود فعلا.

أي مخلوط يتحصل عليه من التفاعل الكيميائي او استخلاص النباتات يجب ان يتعرض للتنقية بواسطة الكروماتوجرافي حتي يمكن الحصول علي الجزء المنقي في صورة صلبة وتقدر نقطة الانصهار له. المادة الصلبة هذه تنقي اكثر بواسطة التبلور وهنا ستكون نقطة الانصهار اعلي. تعدد عمليات التبلور تؤدي في كثير من الاحوال الي زيادة في نقطة الانصهار حتي تستقر ولا تتغير مع تكرار التبلور وهذا يعني نقاوة عالية جدا. بعد ذلك تاتي اختبارات تاكيدية مثل الطيف تحت الاشعة تحت الحمراء او فوق البنفسجية وغيرها بالاضافة للمقارنة مع المادة القياسية الموجودة. سلوك الانصهار اعطي قيمة واهمية في مقارنة هوية المركبات وهناك مقولة تقارب الحقيقة مفادها ان نقطة الانصهار للمادة تقل مع اضافة مادة اخري لها حتي لو كانت مادة مختلفة لها نفس نقطة الانصهار. لا غرابة في محاولة اقناع الزملاء العاملين في مجال الكشف عن جودة المستحضرات بالاعتماد علي الصفات الطبيعية كاحدي البصمات التي تشير بدقة الي هوية المركب ومدي نقاوته ومطابقتة للمواصفات القياسية.

☒ **طرق التنقية والفصل Purification and separation methods:**

كل طرق فصل وتنقية المركبات تعتمد علي بعض الخطوات الميكانيكية التي تسمح للصفات الطبيعية المختلفة ان تترجم الي حركة فعلية للجزيئات المختلفة الي اماكن مختلفة ومن ثم يمكن فصلها طبيعيا كل عن الاخر. العديد من الصفات الطبيعية المفيدة في التوصيف وتحديد الهوية تكون اساس للفصل كذلك. من اهم طرق الفصل شيوعا البلورة، التقطير، الاستخلاص (او التوزيع)، الكروماتوجرافي وكل من هذه الطرق يرتبط بصفة طبيعية لتعريف هوية المركب. لاتوجد طريقة فصل او تنقية كاملة بشكل مطلق والاجزاء المفصولة تكون غنية في مركب ما ومن ثم وجب تكرار عمليات الفصل والتنقية. في هذا المقام ساكتفي بوضع بعض الاشكال التي توضح عمليات الفصل والتعريف الشهيرة ومن يريد التفاصيل عليه الرجوع لكتاب تحليل المبيدات من اعداد مؤلف هذا الكتاب والصادر عن المكتبة الاكاديمية.

Moving solvent phase

Mixture

Mixture components separating

Stationary adsorbent phase (e.g., alumina)

5 4 3 2 1

Fraction ⟶

Solvents
Pentane
Benzene
Acetone
Chloroform
Methanol
(in increasing polarity)

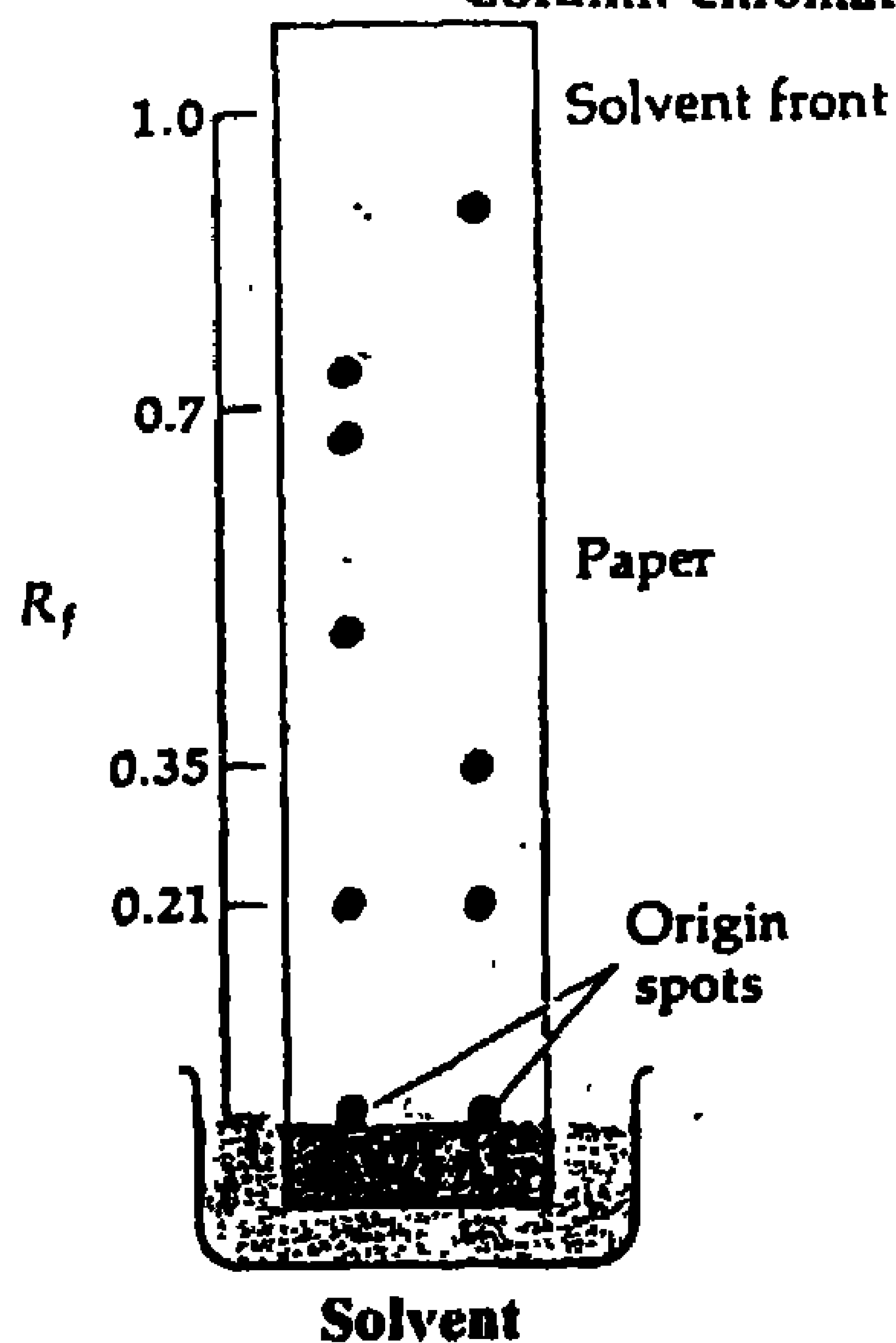
Mixture components

Weight

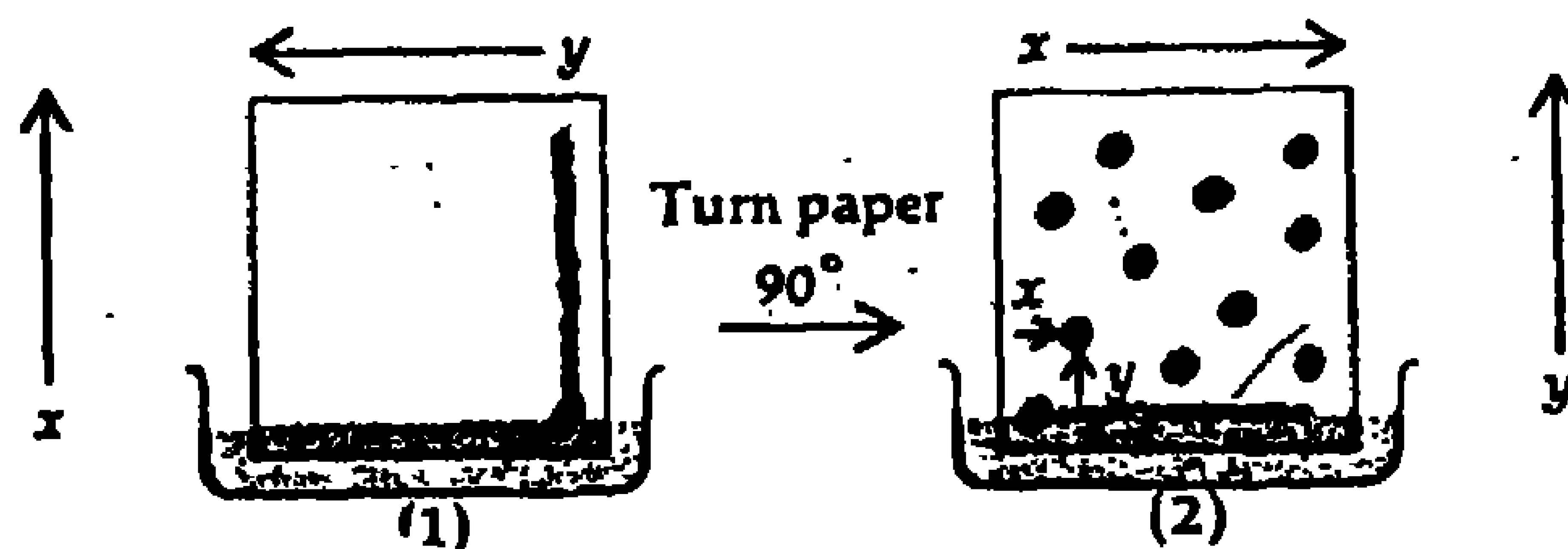
A B C D

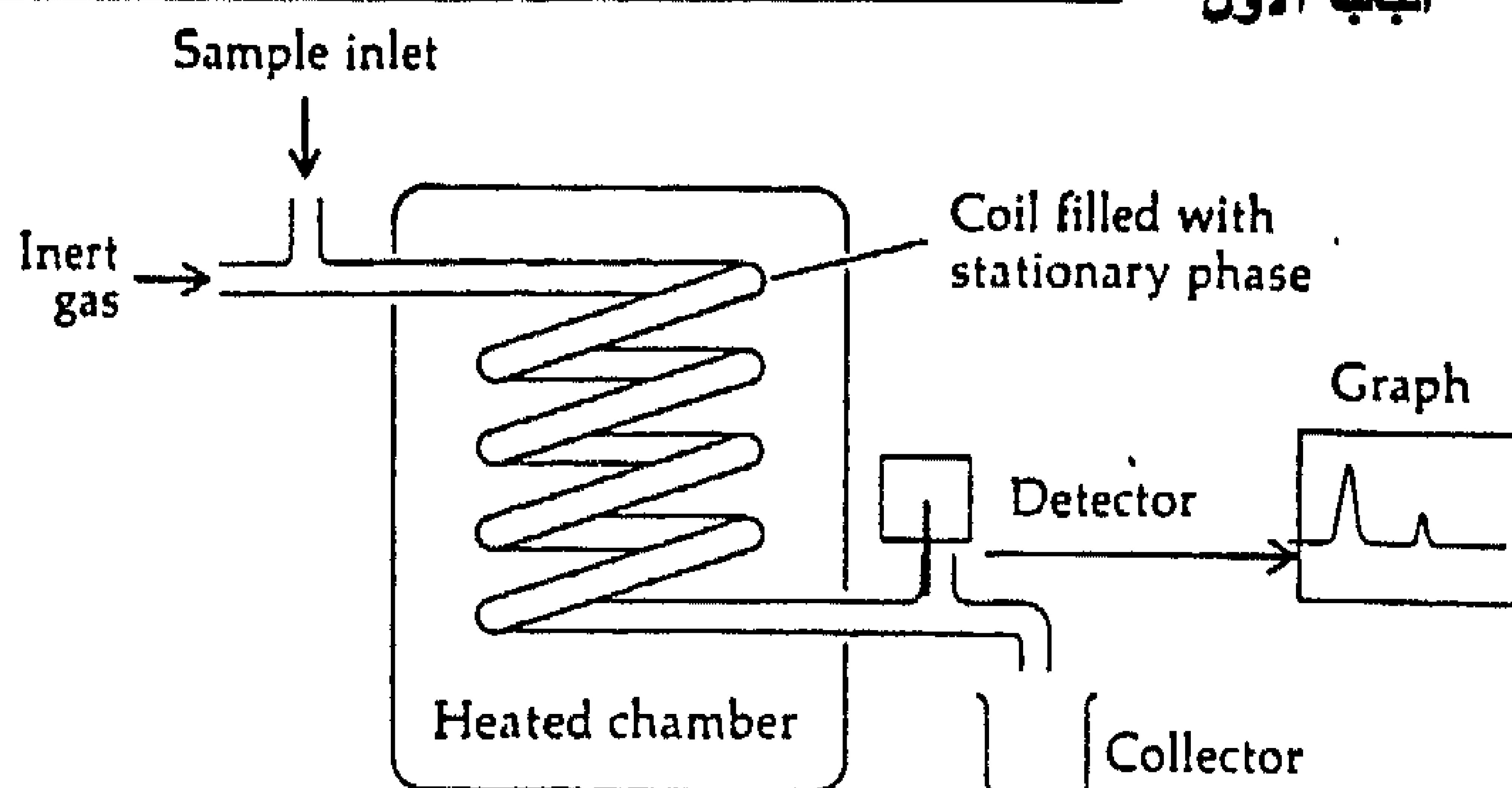
Fraction number

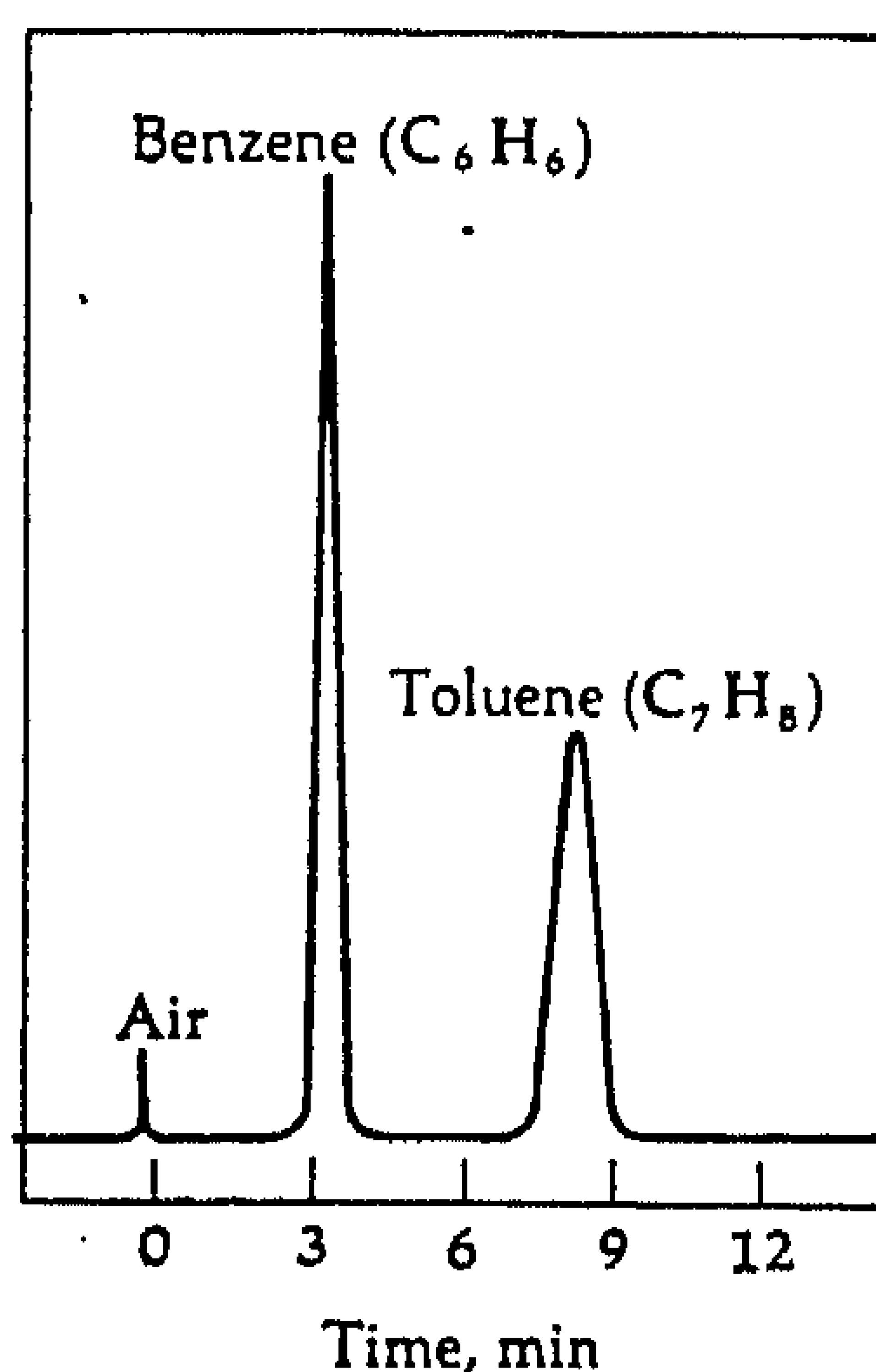
Column chromatography



"Chromatomap": Two-dimensional chromatography, in two directions with two separate solvents (1, then 2). R_f values are now x, y coordinates instead.

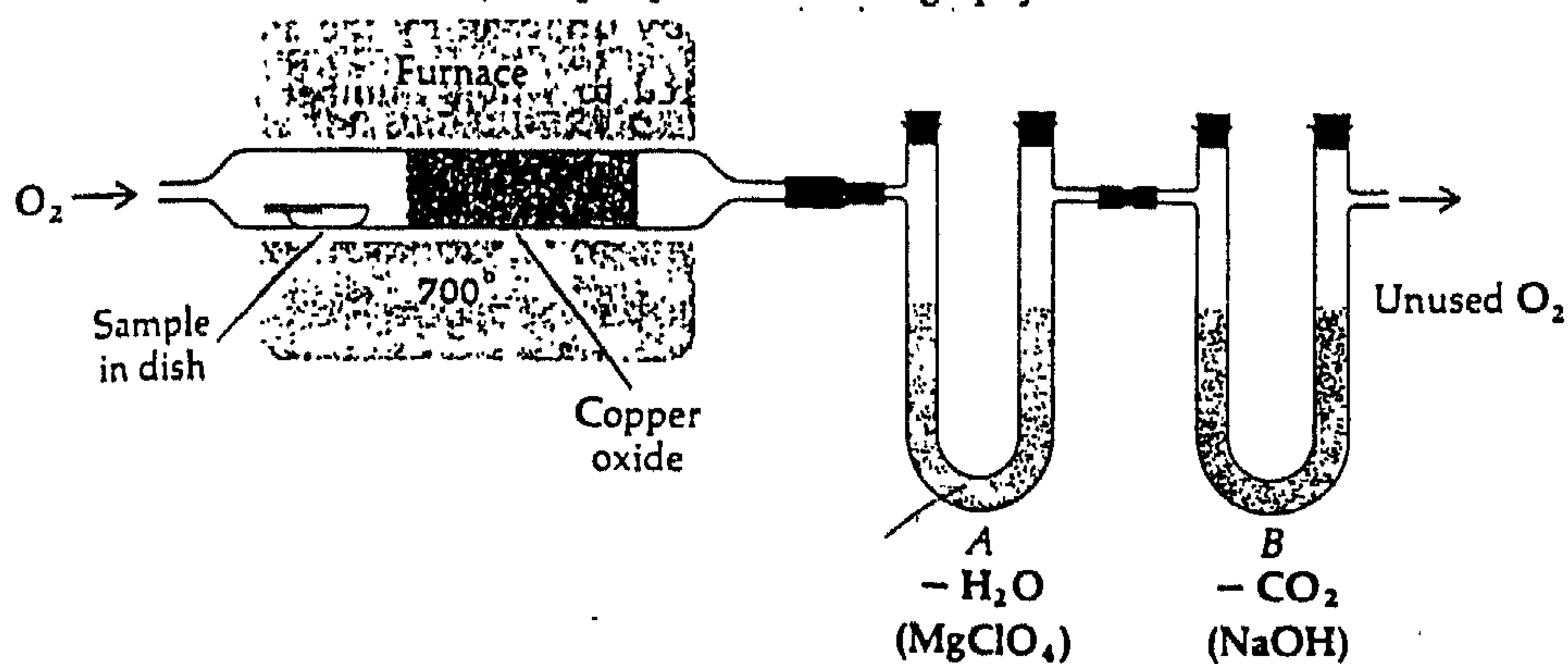






Vapor chromatogram of a mixture of toluene and benzene on a 6-ft column of Apiezon wax on firebrick ($T = 80°$)

Gas- or vapor-phase chromatography



Apparatus for combustion analysis

ثانيا: خصائص الروابط الكيميائية Characteristics of chemical bonds:

كي نفهم طبيعة وتفاعلية الجزيئات العضوية سوف نبدأ بالاشارة للقليل مما تكونت منه هذه الجزيئات: الذرات وازواج الالكترونات والتي تخدم كروابط تربط الذرات بعضها البعض. في هذا المقام سوف نركز علي خصائص الذرات لكي توضح كيف تؤدي الي تكوين الجزئ طبيعيا او منطقيا وكذلك فهم طبيعة وتفاعلية الجزيئات بوجة عام بصرف النظر عن التعقيد. سوف نري ذرات ذات اهتمام كبير مثل الكربون والايدروجين والاكسجين والنتروجين والهالوجين (فلور، كلور، بروم، يود) كجسيمات غير ثابتة عالية الطاقة مع ميل قوي وشديد لملأ المدارات الخارجية بالالكترونات. لذلك فهي تندمج او ترتبط مع بعضها وقد تتقاسم الالكترونات في ازواج بينها ومن ثم تصبح اكثر ثباتا بملأ مداراتها الخارجية بينما تصبح في نفس الوقت مرتبطة بعضها البعض بازواج الالكترونات. طبيعة الروابط المتكونة تشتق ايضا من الذرات حيث يوجد قليل من انواع الروابط وقواعد بسيطة تحكم تكوينها مما يؤدي مباشرة الي تشكيل الجزيئات الناتجة. الذرات المشتركة كذلك تقدر الطبيعة الكهربية للروابط وكذلك الجزئ. نواة الذرة مشحونة ايجابيا بينما الالكترونات سالبة الشحنات. عندما ترتبط ذرات غير متماثلة مع بعضها يحدث عدم توازن في الشحنات في الروابط مما يؤدي الي وجود مواقع سالبة وموجبة في الجزيئات ومن ثم في تفاعلاتها حيث ان التفاعلات الكيميائية تبدأ بواسطة جذب الشحنات الموجبة والسالبة.

⊙ تركيب الذرات Atomic structure:

الكيمياء العضوية تتناول ملايين المركبات بفاعليات غير محدودة. جزيئات هذه المركبات تتكون بوجة عام من عدد قليل من الذرات مثل الايدروجين والكربون والاكسجين والنتروجين والهالوجينات ومن ثم وجب علينا ان نتدبر في مصدر هذه التنوعات الجزيئية من خلال تفسير طبيعة الذرات نفسها.

بالرغم من ان التركيب الالكتروني للذرات من صميم الكيمياء الطبيعية حيث لا دخل للانسان فيها وهي بصمة لكل ذرة بكل المعايير والمفاهيم فان دراسة هذا التركيب

الالكتروني لذرات العناصر وطرق اتحاد الذرات ببعضها لتكوين مركبات كيميائية عضوية او غير عضوية من الاساسيات الهامة لفهم ما هية وسبل الحصول علي مركبات جديدة من خلال تصميم نماذج تساعد في انجاز العمل وتحقيق الهدف بعيدا عن العشوائية والتخبط. الروابط من حيث الانواع وقوة كل منها وامكانيات كسرها في المركبات العضوية سواء كانت مبيدات او ادوية او غيرها لابد وان تكون محط اهتمام كل العاملين في مجال الكيمياء التخليقية للحصول علي جزئيات جديدة فعالة بيولوجيا او لامكانيات التنبؤ بما له وسلوك هذة الجزئيات في الوسط البيئي الموجودة فيه وكذلك في داخل جسم الانسان والحيوان والنبات وغيرها ناهيك عن امكانية تخمين تمثيل الجزئ اما الي مركبات اخري اكثر او اقل سمية من المركب الاصلي. الرابطة الكيميائية او رابطة التكافؤ هي الرابطة الموجودة بين ذرتين متجاورتين وتربطهما قوي تجاذب قوية تمكنها من التصادم الجزيئي وفي الحقيقة انا اميل للتركيز علي مفهوم "كيمياء الروابط" حيث استوقفني كثيرا هذا المفهوم وقضيت ساعات طويلة في محاولة لفهم التوزيع الالكتروني وكنت شغوفا بهذا الموضوع خلال دراستي مع استاذي الفاضل رحمة الله رحمة واسعة أ.د. سعد الحناوي ولقد عشقت الكيمياء العضوية بسبب حبي الشديد لهذة الجزئية التي جعلتني ومازالت اتفكر في خلق الله ومخلوقاتة وما ننعهم به من ملايين المركبات التي نسعد ببعضها ونشقي بالبعض الاخر.

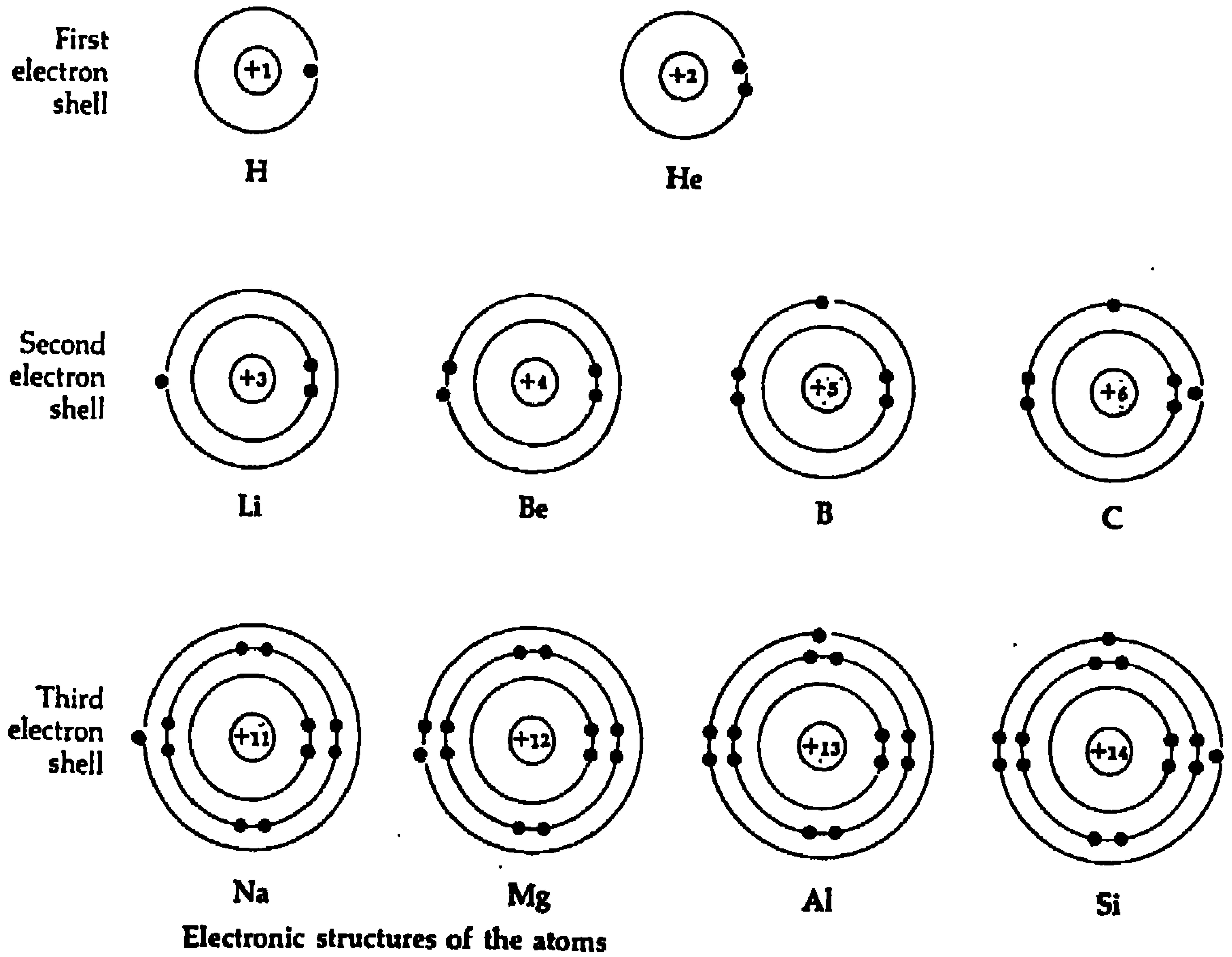
للتذكرة اشير الي هندسة توزيع الالكترونات حول نواه الذرة باختصار شديد واتساءل كي يذكر من يخشي الله سبحانة وتعالي من هندسة هذه الالكترونات؟ هل هو الانسان؟ حاشي لله فلا دخل للانسان فية ... اليست هذة الهندسة هي اساس الكون وكل ما يحتوي من جماد وحياة؟ الالكترونات توجد في محيطات او اغلفة متتابعة اقربها للنواه الغلاف Q, P, O, N, M, L, K حيث تختلف المحيطات عن بعضها في السعة الالكترونية أي في العدد وهي علي التوالي ٢، ٨، ١٨، ٣٢، ١٨، ٨ وتداخل الالكترونات في المحيطات تبعا وكلما امتلا محيط بدأت في احتلال المحيط الذي يلية حتي يمتلا وهكذا. كما سبق القول ان لكل محيط سعة او عدد معين من الالكترونات

يملا المحيط لا يمكن تجاوزة. الذرة التي يوجد في محيطها الخارجي مكان لالكترون او اكثر هي التي تتفاعل مع من يستطيع ان يعطيها حاجتها من الالكترونات حتي تكتمل السعة ونفس الشئ مع الذرة الاخري فاحد الذرات تمنح والاخري تاخذ والاثنان يستفيدان من تحقيق الاستقرار من خلال تكوين رابطة ومن ثم تكوين مركب كيميائي يتميز بالثبات والوجود الحقيقي. يعبر عن التوزيع الالكتروني في الذرات بعدة طرق منها الطريقة التصويرية (شكل ١-١) حيث يمثل المحيط بدائرة يوضح عليها عدد من النقط السوداء لتدل علي عدد الالكترونات، الطريقة الرمزية فيها يكتب الرمز للعنصر وهو يمثل النواه ثم توضع نقط او دوائر توضح عدد الالكترونات في المحيط الخارجي فقط (الشكل ١-٢).

توجد عناصر ثابتة لا تميل للتفاعل مع عناصر اخري بسبب اكتمال عدد الالكترونات في المحيط الخارجي لكل منها مثل الهيليوم والنيون والكريبتون والزينون والرادون حيث تحتوي علي ثمانية الكترونات في المحيط الخارجي ما عدا الهيليوم يحتوي (٢) فقط وقد اطلق عليها الغازات الخاملة ويشار اليها من حيث التركيب بالثماني. من ذلك يتضح ان تحاد العناصر مع بعضها البعض يستهدف استكمال الغلاف او المدار الخارجي بعدد من الالكترونات بما يجعلة ثابت ويتم ذلك اما عن طريق فقد او اكتساب بعض الالكترونات من مصدر اخر او اشتراك الذرات مع بعضها كي تحصل علي التركيب الثابت الثماني. لقد فحص أ.د. فتحي عبد الحافظ موضوع الروابط الكيميائية ذات الاهمية في تحديد خواص المركبات وفتح امكانية التنبؤ بتفاعلاتها وتفسير سلوكها مع اية تفاعلات الي الروابط الايونية والاشتراكية وشبة الايونية والبروتونية.

مرة اخري اشير الي ان كل الذرات تحتوي علي نواة مشحونة ايجابيا والتي تحمل تقريبا كل كتلة الذرة. النواة تتكون من البروتونات والنيوترونات كل منها ذات كتلة (١) علي مقياس الوزن الذري. مجموع الكتلة (والعدد كذلك) للبروتونات والنيوترونات هي الوزن الذري للعنصر بينما العدد الذري ببساطة هو عدد البروتونات

وحدها ومن ثم الشحنة (الموجبة) النووية الكلية. يوجد عدد كافي من الالكترونات (مشحونة سالبيا) توضع حول النواة لجعل الذرة متعادلة. حيث ان العدد الذري يعطي عدد الشحنات الموجبة في النواة فانه يعطي ايضا عدد الالكترونات في الذرة المتعادلة. الاختلافات في سلوك الالكترون مسئولة عن الاختلافات في الصفات الكيميائية للعناصر.



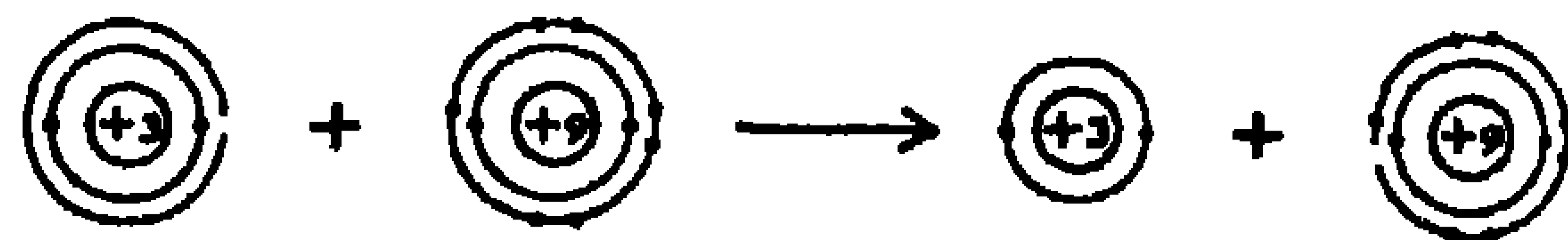
شكل (١-١): التراكيب الالكترونية للذرات موزعة بالطريقة التصويرية

د. إيدروجين	.لي. ليثيوم	.ك. كربون	.ن. أزوت
.أ. أكسجين	:فل. فلور	ص صوديوم	مغ. مغنسيوم
.فو. فسفور	:كل. كلور	بو بوتاسيوم	:ي. يود

شكل (١-٢): التراكيب الالكترونية للذرات موزعة بالطريقة الرمزية

⊙ الروابط الايونية والاشتراكية Ionic and Covalent Bonds

المركبات الشائعة في الكيمياء غير العضوية عادة تتميز بالارتباط الايوني. هذا يتأتي من خلال اكتساب او فقد واحد او اكثر من الالكترونات بواسطة ذرة حتي تكتسب الثبات واكتمال الكترونات الغلاف الخارجي. في هذه الحالة تصبح الذرة جسيم مشحون ايجابيا او سالبيا يطلق علية الايون والذرتان يجب ان يتكاملا عن طريق فقد واكتساب الكترونات ومن ثم فان جمع الايونات يبقي متعادل كهربيا بشكل شامل. كيمياء الفلورين ذو السبعة الكترونات في الغلاف الثاني يوضح هذه الجزئية. اضافة الكترون واحد اكثر يعطي ثبات شديد في ايون الفلوريد السالب والتي لها نفس تناسق الالكترون كأيون. لذلك فان تفاعل ذرة الفلورين مع الليثيوم يتضمن نقل الكترون من الليثيوم الي الفلورين. الليثيوم يصبح ايون موجب (كاتيون) مع تناسق هيليوم للالكترونات بينما يصبح الفلورين ايون سالب (انيون) مع تناسق النيون للالكترونات.





Lithium ion (helium structure) Fluoride ion (neon structure)

١ــ الرابطة الايونية:

تتكون بطريقة الانتقال الالكتروني حيث تفقد احدي الذرات عددا من الالكترونات وتصبح ايونا موجب الشحنة، بينما تكتسب الذرة الاخري هذة الالكترونات وتصبح ايونا سالب الشحنة. يتبع هذا النوع من الاتحاد ان تتكون ايونات تربطها ببعضها قوة الجذب الالكتروستاتيكية، وتعرف المركبات التي تحوي هذا النوع من الروابط الايونية بالمركبات الايونية او الالكتروليتات. تمتاز المركبات التي تحتوي علي الرابطة الايونية بارتفاع نقطة غليانها وارتفاع نقطة انصهارها وذوبان عدد كبير منها في الماء، ومن اهم خواصها قدرتها علي التواصل الكهربائي في حالة انصهارها او في محاليلها المائية، ويصحب التوصيل الكهربائي انتقال الايونات نحو الاقطاب المضادة. يوجد هذا النوع من الروابط في غالبية الاملاح المعدنية. ويقتصر وجودها في الكيمياء العضوية علي عدد قليل من المركبات مثل املاح الاحماض العضوية (خلات الصوديوم وفورمات البوتاسيوم) والاملاح الناتجة من الكحولات والاملاح الناتجة من الفينولات والامينات وبعض المركبات الاسيتيلينية.

٢ــ الرابطة الاشتراكية:

تتكون بطريقة الاشتراك الالكتروني ــ تتقدم احدي الذرات بعدد ما من الالكترونات بينما تتقدم الذرة الثانية بنفس العدد من الالكترونات ، فاذا تقدمت كل منهما بالكترون واحد يصبح هناك زوج من الالكترونات تشترك فيه الذرتان وتعرف هذة برابطة الزوج الالكتروني. ويرمز لها في الرموز الالكترونية بخط قصير ويطلق عليها الرابطة الاشتراكية الفردية. اذا تقدمت كل من الذرتين المتحدتين بزوج من الالكترونات تعرف الرابطة الناتجة بالرابطة الاشتراكية الزوجية ويرمز لها بخطين قصيرين. وتتكون الرابطة الثلاثية اذا تقدمت كل من الذرتين بثلاثة الكترونات ويرمز لها بثلاثة خطوط قصيرة. يلاحظ ان طريقة الاشتراك الالكتروني لا يتبعها تكوين ايونات ، ولذلك لا توصل المركبات التي تحوي هذا النوع من الروابط التيار الكهربائي كما انها ذات نقطة انصهار وغليان منخفضة اذا قورنت بالمركبات الايونية. توجد

الروابط الاشتراكية في غالبية المركبات العضوية ، كما ان ذرات الكربون تتحدد ببعضها بروابط اشتراكية مكونة سلاسل طويلة ، وتكون الروابط بين الكربون والذرات الاخري من النوع الاشتراكي. وتعرف المركبات العضوية التي تحتوي علي روابط فردية بين ذرات الكربون بالمركبات المشبعة ، اما المركبات العضوية التي تحتوي علي رابطة او اكثر من الروابط الزوجية او الثلاثية فتعرف بالمركبات غير المشبعة.

٣ـ الرابطة شبة الايونية:

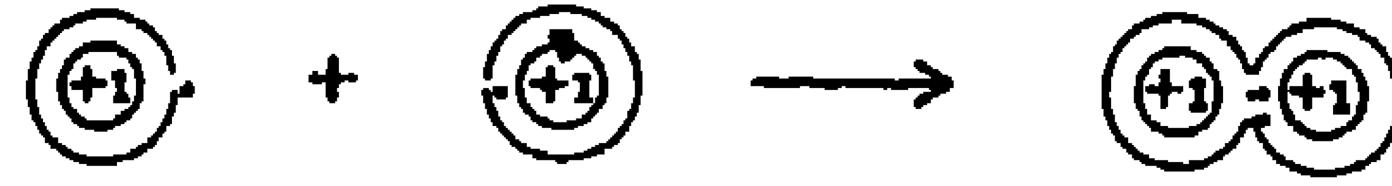
يتكون هذا النوع من الروابط بين الذرات التي تحتوي علي ازواج الكترونية منفردة أي غير مشتركة في تكوين أي رابطة وذرة اخري تحتوي علي ستة الكترونات في محيطها الخارجي ، ففي هذة الحالة تتقدم احدي الذرات بالزوج الالكتروني المنفرد وتستقبل الذرة الاخري هذا الزوج الالكتروني وبذلك تحصل كل من الذرتين علي التركيب الالكتروني الثابت. يعبر عن هذة الرابطة بسهم راسة تتجة نحو الذرة التي تستقبل الزوج الالكتروني. ويوجد هذا النوع من الروابط في عدد من المركبات العضوية النيتروجينية.

٤ـ الرابطة البروتونية:

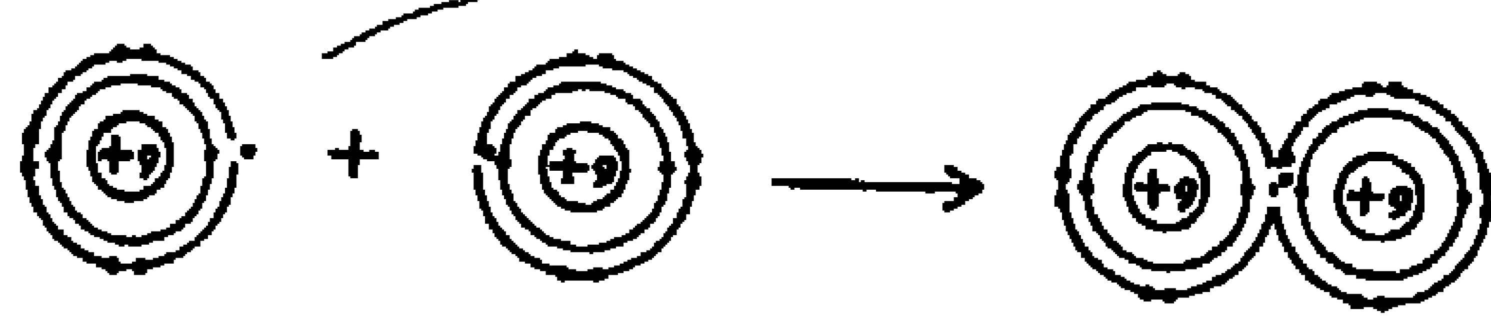
يوجد هذا النوع من الروابط في كثير من المركبات العضوية. يحدث الارتباط في هذة الحالة بين جزئ واخر بواسطة الايدروجين "البروتون"، ويؤدي هذا النوع من الروابط الي حدوث التجمع الجزيئي المعروف في الكحولات والماء والاحماض وغيرها.

حتي ذرات الايدروجين والهالوجينات والتي يسهل عليها تكوين الروابط الايونية كما ذكر سابقا عن طريق انتقال الكترون واحد فقط فانها تكون روابط اشتراكية بشكل شائع. لهذا السبب تميز الكيمياء العضوية بتسمية مميزة الا وهي "كيمياء الروابط الاشتراكية".

لقد اكدنا ان العنصر المركزي في الكيمياء العضوية هو الكربون وذكرنا ان ذرة الكربون لها اربعة الكترونات في الغلاف الخارجي تحتاج الي ثمانية الكترونات حتي تصبح ثابتة. اذا تقاسمت احد الكتروناتها مع ذرة اخري فانها تكون رابطة واحدة وتجد نفسها ذات خمسة الكترونات في الغلاف الخارجي اذا دخلت واحد من الكتروناتها

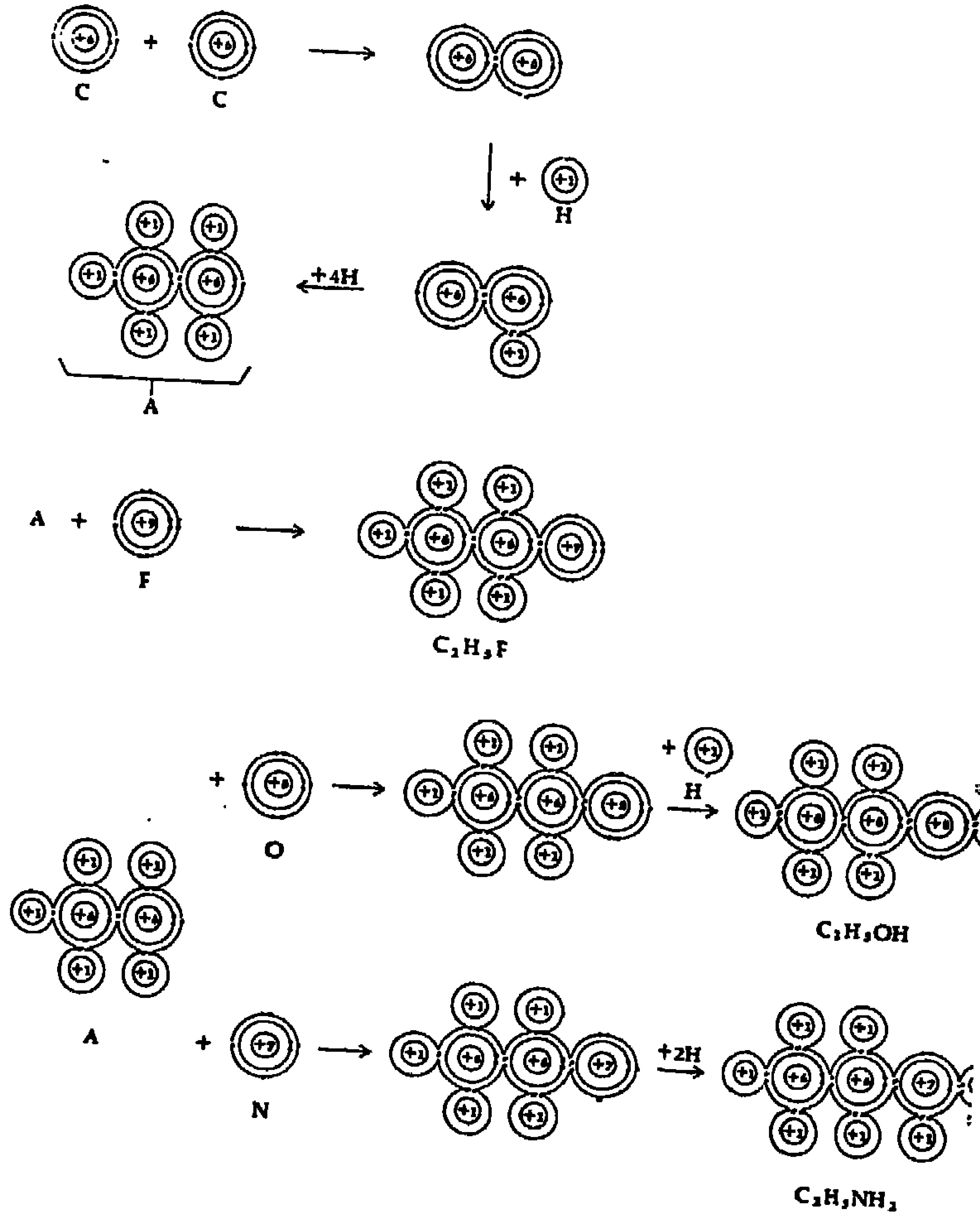








الاصلية ثانية في رابطة اخري فان ذرة الكربون ستصبح ذات ستة الكترونات في غلافها الخارجي. اذا كونت اربعة روابط بتقاسم كل الالكترونات الاربعة فانها تصل لحالة الثبات حيث يكتمل مدارها الخارجي بثمانية الكترونات. في هذا السبيل فانها قد ترتبط مع ذرات كربون اخري او ترتبط مع الايدروجين او الفلورين كما في الشكل (١-٣) الذي يوضح ان الذرات تضاف بالتتابع لاقتسام الالكترونات مع الكربون غير المستكمل حتي يكتمل المدارات الخارجية لكل الذرات. هذا يكون جزئ ثابت ذات رابطة اشتراكية حيث ان زوج من الذرات المكونة له تمسك مع بعضها البعض بواسطة زوج الالكترون بين ذراتها. علي خلاف الارتباط الايوني فان الرابطة الاشتراكية تحدث بين ذرتين خارجيتين ليستا حرتان كي ينفصلا كأيونات ومن ثم يكون الجزئ ثابت أي وحدة مترابطة بقوة. قد يفهم الارتباط بشكل بسيط علي انه جذب نواتان لذرتان موجبتان مع زوج من الالكترونات السالبة بينهما.ان القانون الطبيعي البسيط عن انجذاب الشحنات غير المتماثلة وتنافر الشحنات المتماثلة هي القوة الاساسية في الكيمياء وتستغل دائما في شرح الظواهر الكيميائية. خلاصة القول ان عدد الالكترونات المطلوبة لملأ المدار الخارجي للذرة يكون مساويا لعدد الروابط الاشتراكية التي سوف تتكون.

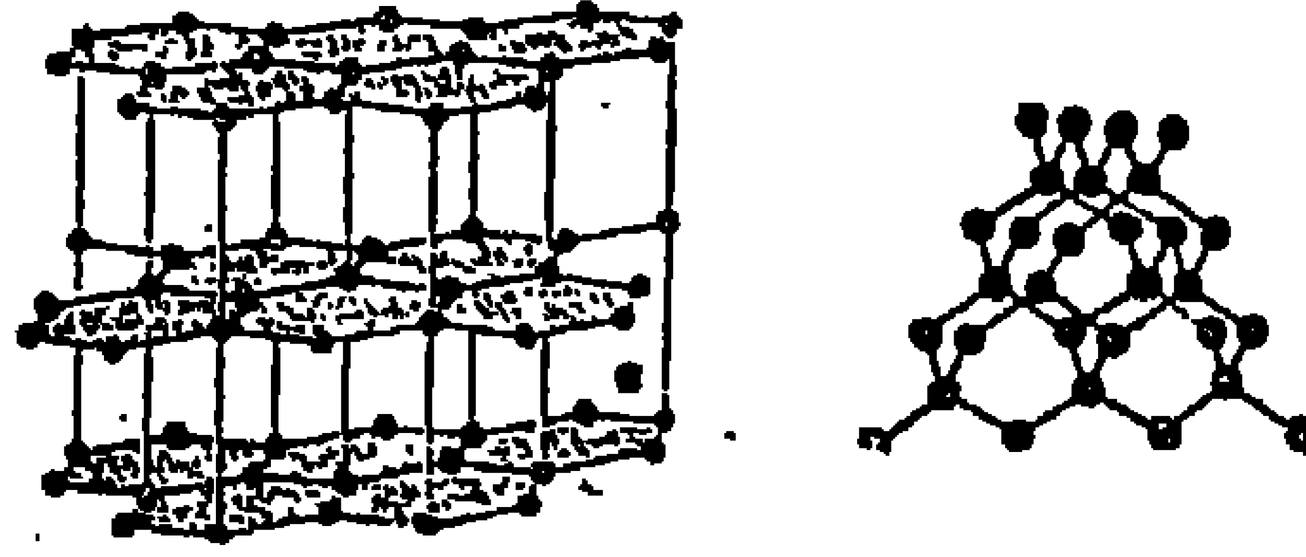


شكل (١-٣): ارتباط ذات الكربون مع بعضها البعض ومع الايدروجين والفلورين وغيرها خاصة الاكسجين والنتروجين.

من ذلك يتضح ان مقدرة الكربون علي تكوين سلاسل طويلة من ذرات الكربون وحيث ان للكربون اربعة تكافؤات فانه يكون سلاسل متفرعة او مستقيمة او حلقية مما يؤدي الي الحصول علي عدد غير محدود من المركبات. قد يستغرب البعض ويقول ان السليكون يلي الكربون في الجدول الدوري ولكنه لا يحظي بهذه المميزات بالرغم من انه له نفس ترتيب الالكترونات في الغلاف الخارجي الا انه لا يكون سلاسل ثابتة كما

في الكربون. لقد وجد ان الرابطة كربون-كربون اقوي بمقدار ٥٠% من رابطة السليكون-سليكون Si-Si (٨٣ في مقابل ٥٣ كيلو كالوري / مول) كما يسهل كسر رابطة السليكون. يلاحظ كذلك ان حجم ذرة السليكون اكبر ومن ثم تكون الرابطة اطول ولكن القوة الالكتروستاتيكية اضعف. يمكن انشاء سلسلة من ذرات قريبة في الحجم من الكربون باستخدام ذرات النتروجين ولكن هذه السلسلة تحمل علي كل ذرة نتروجين زوج الكترون واحد غير مشترك والتنافر بين هذه المراكز القريبة ذات الشحنات المماثلة تؤدي الي عدم ثبات الرابطة N-N (٣٩ كيلو كالوري / مول). مركبات ذات اكثر من اثنين او ثلاثة ذرات نتروجين مرتبطة نادرة الحدوث وغير ثابتة علي عكس من تلك التي تحتوي علي اكثر من ذرتي اكسجين. هناك حالات شاذة لارتباط الايدروجين مع الكربون تحت بعض الظروف.

مادمنا نتناول مركبات الكربون تجدر الاشارة الي الصور التأصلية له حيث انه بالرغم من وجود الروابط الاشتراكية الا انة يوجد اختلاف في الوضع النسبي الفراغي للذرات المختلفة في الصور البللورية. ذرات الكربون المرتبطة في الماس ذات وضع هرمي حيث ترتبط كل ذرة باربعة ذرات متجاورة بينما ترتبط ذرات الكربون في الجرافيت في شكل حلقات سداسية حيث تتصل كل ذرة كربون بثلاثة ذرات متماثلة (اثنين بروابط اشتراكية وواحدة برابطة زوجية) (شكل ١-٤).



ترتيب ذرات الكربون في الماس ويلاحظ الوضع الهرمي للذرات الكربون المرتبطة

ترتيب ذرات الكربون في الجرافيت ويلاحظ ارتباط ذرات الكربون في حلقات سداسية

شكل (١-٤): الصور التأصلية للكربون في الماس والجرافيت.

ذرات الكربون لها القدرة علي الاشتراك الالكتروني فيما بينها وبين بعضها البعض مما يؤدي الي تكوين سلاسل طويلة لا تحدث مع أي عنصر اخر ويطلق عليها الايدريدات الكربونية او الايدروجينات المكربنة وهذا هو الشائع بالنسبة لنا المتعاملين مع المبيدات hydrocarbons. وهي تشمل الايدروجينات المكربنة المشبعة او

البارافينية او الالكان وفيها يوجد بين ذرات الكربون وبعضها رابطة فردية اشتراكية فقط يزيد عدد ذرات الايدروجين في أي فرد باثنين علي ضعف عدد ذرات الكربون. كذلك الاثيلينات التي تحتوي علي روابط اشتراكية زوجية بين ذرتي الكربون وتسمي الاوليفينات. القسم الثالث هو الاستيلينات او الالكاين والتي تحتوي علي رابطة ثلاثية بين ذرتي الكربون. القسم الرابع هو الايدروجينات المكربنة الحلقية وهذة قد تكون حلقية مشبعة او غير مشبعة.

⊙ الصيغ التركيبية والمشابهات

Empirical, Structural Formulas and Isomers

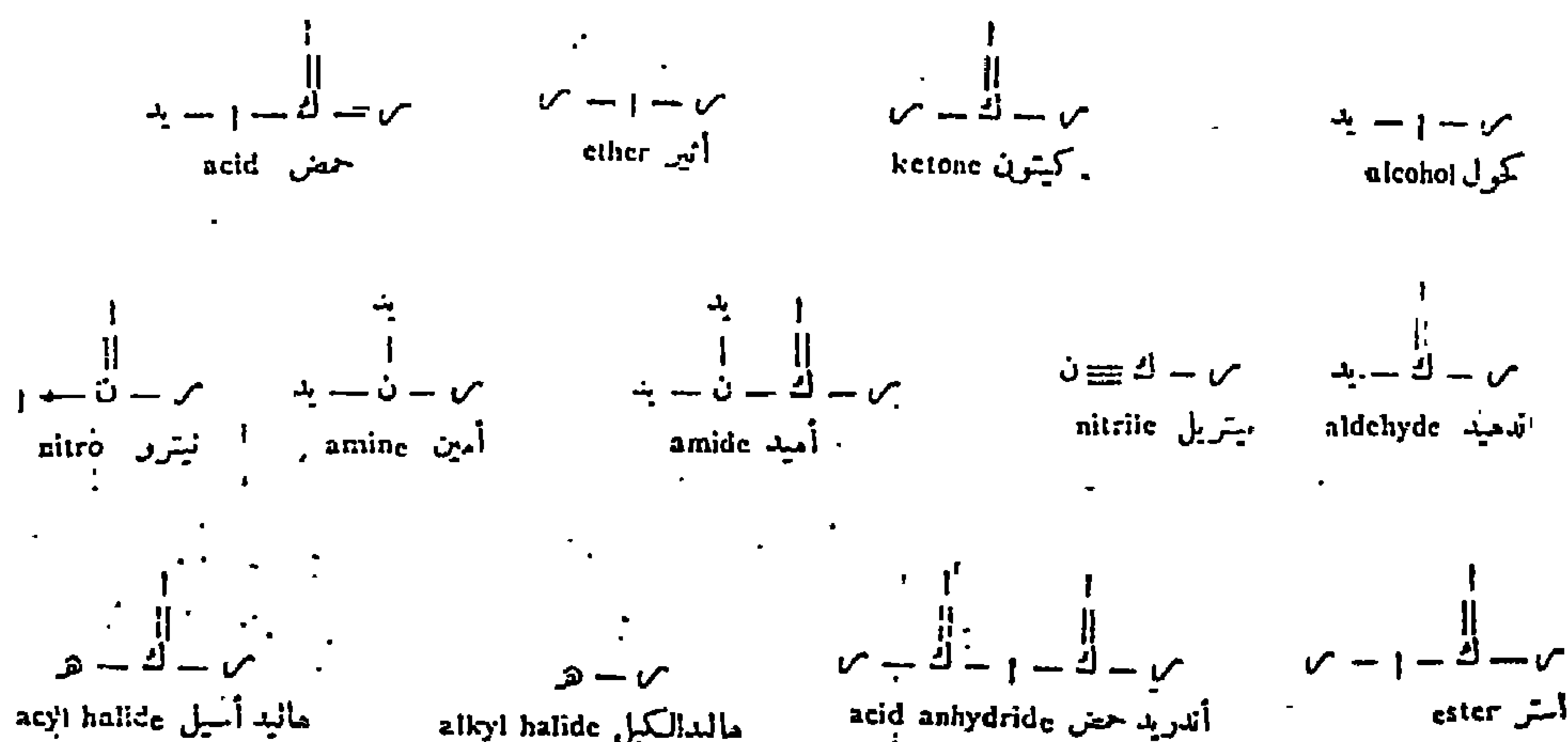
١- الرمز الاولي والرمز الجزيئي Empirical and Molecular Formula

يمثل الرمز الاولي empirical formula ابسط النسب الذرية للعناصر الداخلية في تركيب الجزئ. بما ان التحليل الوصفي للمادة العضوية يشير الي العناصر الداخلة في تركيبها، كما ان التحليل الكمي يبين النسبة المئوية لكل من هذة العناصر لذلك يمكن الانتفاع بهذه المعلومات لحساب الرمز الاولي للمادة العضوية وتتلخص العمليات الحسابية في تقدير كمية كل عنصر بالجرام – ذرة gram-atom وذلك بقسمة النسبة المئوية الوزنية لكل عنصر علي وزنة الذرى ثم تنسب الارقام الناتجة الي اصغرها. من الواضح ان الرمز الاولي للمادة العضوية لا يدل كثيرا علي ماهيتها ويلزم معرفة الرمز الجزيئي molecular formula الذي يدل علي العدد الفعلي من ذرات كل عنصر موجود في جزئ المركب العضوي، ولا يمكن حساب الرمز الجزيئ الا بعد تقدير الوزن الجزيئ للمادة العضوية النقية وبذلك يتضح ان معرفة الرمز الجزئي تستلزم اجراء التحليل الوصفي والكمي للمادة العضوية النقية ثم تقدير الوزن الجزيئ. يمكن معرفة الرمز الجزئي بعد تقدير الوزن الجزيئ للمركب ثم قسمة هذا الوزن علي مجموع الاوزان الذرية للرمز الاول، وبضرب الناتج في الرمز الاول ينتج الرمز الجزيئ. أي ان الرمز الجزيئ اما ان يكون مساويا للرمز الاولي او احد مضاعفاته البسيطة.

٢- المجموعات الدالة Functional Groups

ذرة الكربون لها القدرة علي تكوين روابط اشتراكية مع الايدروجين والكلور والهالوجينات الاخري والاكسجين والفسفور والكبريت وغيرها من العناصر، هذا بالاضافة الي تكوين روابط مع ذرات الكربون الاخري مما يؤدي الي وجود سلاسل كربونية تحتوي علي عدد كبير من ذرات الكربون والحقيقة انة لا يوجد حد معروف لعدد ذرات الكربون التي ترتبط ببعضها. لقد لاحظ علماء الكيمياء العضوية اثناء دراستهم للمركبات العضوية ان ذلك الجزء من الجزئ العضوي الذي يحتوي علي ذرات الكربون والايدروجين فقط لا يتفاعل كيميائيا وتعزي الاجزاء التي تتفاعل كيميائيا في جزيئات المركبات العضوية الي ذرات الهالوجين او الاكسجين او الكبريت او النيتروجين التي تحويها تلك الجزيئات. يطلق الاصطلاح "المجموعات الدالة" علي تلك الذرات او مجموعات الذرات التي تمثل منطقة التفاعل في جزئ المركب العضوي. لكل مجموعة دالة صفات كيميائية محددة لا ترتبط بحجم او شكل بقية الجزئ الذي تتصل به تلك المجموعة الدالة. وبذلك تصبح دراسة الكيمياء العضوية متوقفة علي الصفات المميزة للمجموعات الدالة وتفاعلاتها الكيميائية. لذلك تقسم المركبات العضوية الي اقسام طبقا للمجموعات الدالة التي تحتويها. لا شك ان تقدير الرمز الجزيء للمركب العضوي يتبعة تحديد القسم الذي يتبعة هذا المركب ويدعو ذلك الي معرفة تامة بالخواص الكيميائية لكل من المجموعات الدالة وهو الهدف الرئيسي من دراسة الكيمياء العضوية. يوضح جدول (١-١) عددا من المجموعات الدالة الرئيسية واقسام المركبات العضوية التي تحويها. يلاحظ ان المجموعات الدالة لا توجد علي انفراد وانما تتصل ببقية الجزئ العضوي (يرمز له بالحروف – ر) برابطة اشتراكية. وفيما يلي الرموز الالكترونية لبعض الاقسام الرئيسية للمركبات العضوية وسأذكرها باللغة العربية كما في كتاب الكيمياء العضوية للاستاذ الدكتور فتحي عبد الحافظ (شكل ١-٥).

اذا فحصنا المركبات التابعة لكل قسم من اقسام المركبات العضوية التي سبق الاشارة اليها بعد ترتيبها ترتيبا تصاعديا تبعا لعدد ذرات الكربون التي تحويها جزيئاتها، فانة يتضح ان كل مركب في ذلك القسم يختلف عن المركب الذي يليه او المركب السابق له بمجموعة (– ك يد٢ –) التي تعرف بالاسم ميثيلين methylene. المركبات العضوية الذي تحتوي كل من المركبات التابعة له علي نفس المجموعة الدالة والتي تختلف افرادها المتتالية بمجموعة (– ك يد٢ –) تسمي homologous series أي المجموعة المتجانسة او السلسلة المتجانسة. المركبات التي تتبع مجموعة متجانسة تكون متشابهة في المجموعة الداله. وبذلك تصبح الخواص الكيميائية لافرادها واحدة تقريبا ولكن يختلف افرادها في الخواص الطبيعية. تؤدي معرفة خواص وتفاعلات فرد او اكثر في أي سلسلة متجانسة الي امكان التنبؤ بخواص وتفاعلات الافراد الاخري في المجموعة.



شكل (١-٥): الرموز الالكترونية للاقسام الرئيسية للمركبات العضوية.

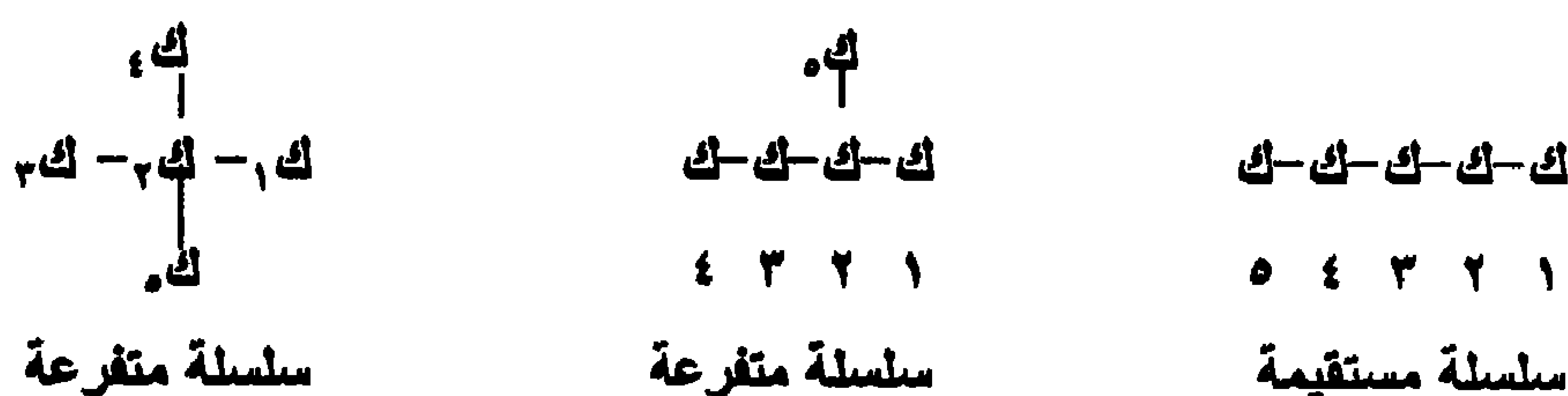
جدول (١-١): بعض المجموعات الدالة البسيطة التي توجد في المركبات العضوية

functional group name	المجموعة الدالة الاسم	formula	الرمز	Class	القسم
double bond	رابطة زوجية	$>C=C<$	ك = ك	alkenes	الكين (أوليفينات)
triple bond	رابطة ثلاثية	$-C\equiv C-$	ـ ك ≡ ك ـ	alkynes	الكاين (استيلينات)
hydroxyl	ايدروكسيل	$-OH$	ـ أ يد	alcohols	كحولات
carboxyl	كربوكسيل	$-COOH$	ـ ك أ أ يد	acids	أحماض
carbonyl	كربونيل	$>C=O$	ك = أ	aldehydes and ketones	ألدهيدات وكيتونات
amino	أمينو	$-NH_2$	ـ ن يد٢	amines	أمينات
sulfhydryl	سلفيدريل	$-SH$	ـ كب يد	mercaptan	ميركابتن
nitro	نيترو	$-NO_2$	ـ ن أ٢	nitro	نيترو
sulfonic	سلفونيك	$-SO_3H$	ـ كب أ٣ يد	sulfonic acid	أحماض سلفونيك
amide	أميد	$-CONH_2$	ـ ك أ ن يد٢	amides	أميدات
cyanide	سيانيد	$-CN$	ـ ك ن	nitriles	نيتريلات

٣- تقسيم المركبات العضوية

تقسم المركبات العضوية الي اقسام رئيسية ثلاثة بصرف النظر عن المجموعات الداله التي تحويها المركب نذكرها كما يلي:

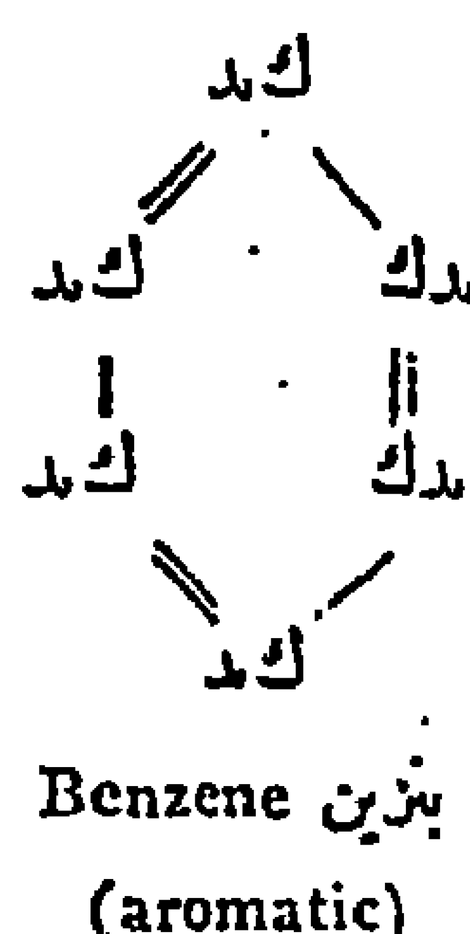
١. المركبات الاليفاتية تشمل جميع المركبات ذات السلسلة الكربونية المفتوحة بصرف النظر عن كونها مستقيمة او متفرعة



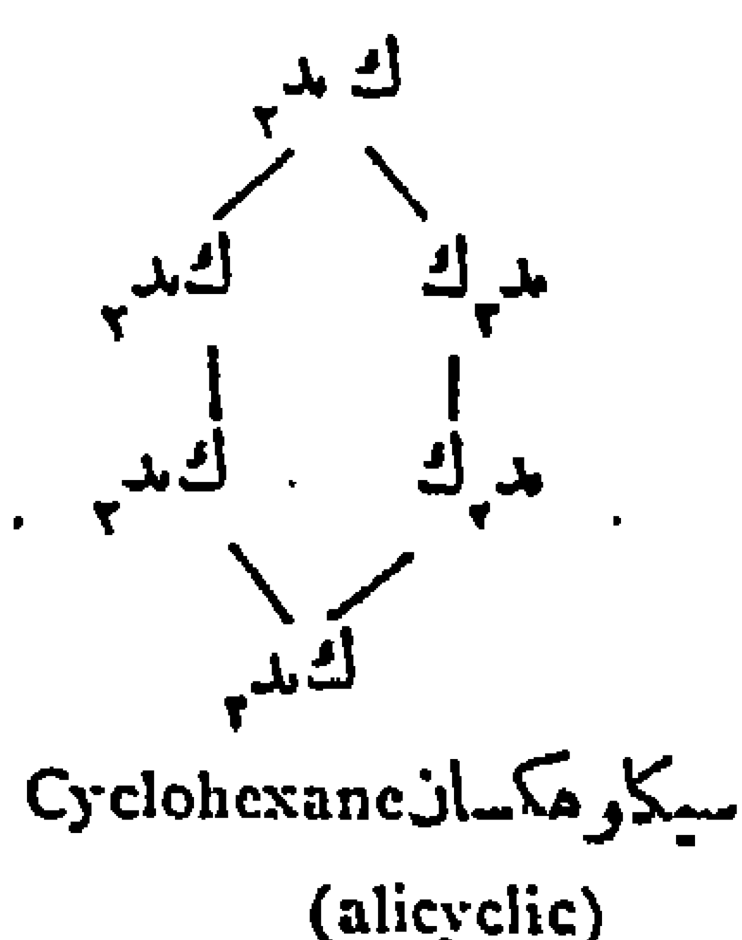
يستعمل الاصطلاح ذرة الكربون الاولي primary carbon للاشارة الي ذرة الكربون التي تتصل بذرة كربون اخري ، اما ذرة الكربون الثانية secondary carbon فهي التي تتصل بذرتي كربون ، وبالتالي تكون ذرة

الكربون الثالثة tertiary carbon متصلة بثلاثة ذرات كربونية اخري ، واخيرا تتصل ذرة الكربون الرابعة quaternary carbon باربعة ذرات كربون.

٢. المركبات الحلقية الكربونية تحتوي علي ذرات كربونية في صورة حلقية وتكون جميع الذرات المكونة للحلقة عبارة عن ذرات كربون: من هذة المركبات ما هو مشبع (رابطة فردية بين ذرات الكربون في الجزئ) ويعرف بالمركبات اللاحلقية alicyclic compounds ومنها ما هو غير مشبع (رابطة زوجية او ثلاثية بين ذرتي كربون في الجزئ) بطريقة معينة ويعرف بالمركبات العطرية aromatic compounds.

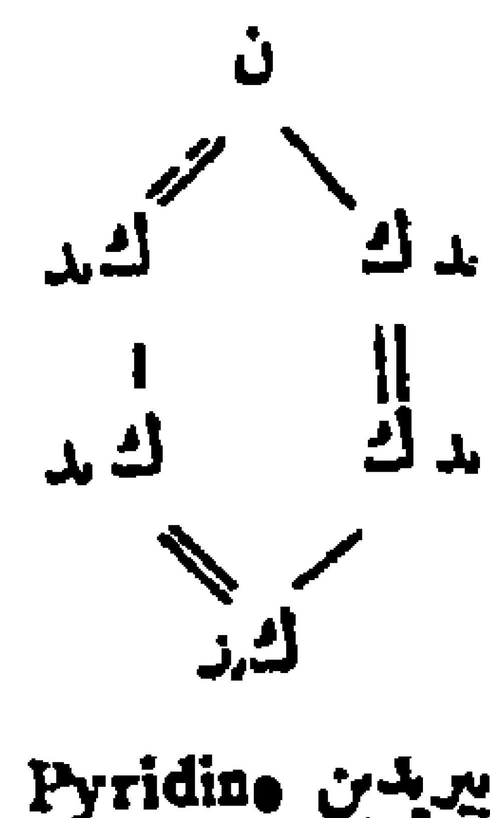


Benzene بنزين
(aromatic)

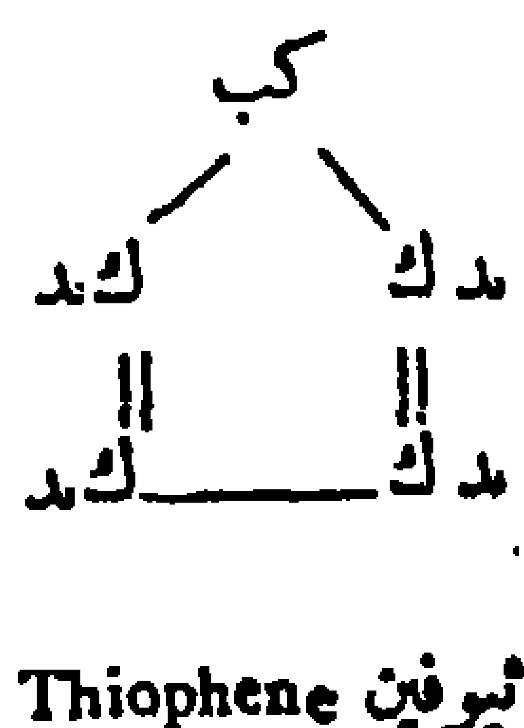


Cyclohexane سيكلوهكسان
(alicyclic)

٣. المركبات الحلقية غير المتجانسة heterocyclic compounds تحتوي علي نواه حلقية تتكون من عدد من ذرات الكربون وذرة واحدة علي الاقل من عنصر اخر ومن امثلتها الثيوفين thiophene والبيريدين pyridine.



Pyridine بيريدين



Thiophene ثيوفين

يلاحظ ان هذا النوع من التقسيم يتوقف علي بناء المركب وطريقة اتصال الذرات الكربونية في الجزئ. يلاحظ ان المجموعات الدالة علي اختلافها لا توجد في قسم دون الاخر ولكن وجودها عام وليس له أي علاقة بالتقسيم الاخير.

٤- الرمز او الصيغة البنائية Structural Formula.

سبق الاشارة الي طريقة الحصول علي الرمز الاول والرمز الجزيئ للمركب العضوي، ويعتبر الرمز البنائي من اهم الرموز في الكيمياء لانة يشير الي كيفية بناء الجزئ، ويبين ايضا المجموعات المختلفة المتصلة بكل من ذرات الكربون في المركب العضوي. لا شك ان معرفة الرمز الجزيئ يعتبر كافيا في الكيمياء غير العضوية ولكن يختلف الحال في الكيمياء العضوية لان الرمز الجزيئ الواحد قد يعبر عن عدة مركبات ذات رموز بنائية مختلفة. من المتبع عادة تمييز المركب بما فيه من مجموعات دالة بوسائل مختلفة منها تفتيت المركب الي مركبات ابسط وتمييز كل منها بالتالي، او بتحويل المركب العضوي الي احد مشتقاتة وتمييز هذة المشتقات، او اجزاء التفاعلات الحاصة بكل من المجموعات الدالة او باستعمال هذة الطرق جميعا. في كثير من الاحوال لا يشير الرمز الي مركب واحد بل يمثل عددا من المركبات العضوية التابعة لمجموعة متجانسة واحدة او مجموعات متجانسة مختلفة وبذلك تتضح اهمية الرمز البنائي التي تؤدي الي وصف المركب العضوي وصفا دقيقا ويقصد بوصف المركب العضوي النقط التالية:

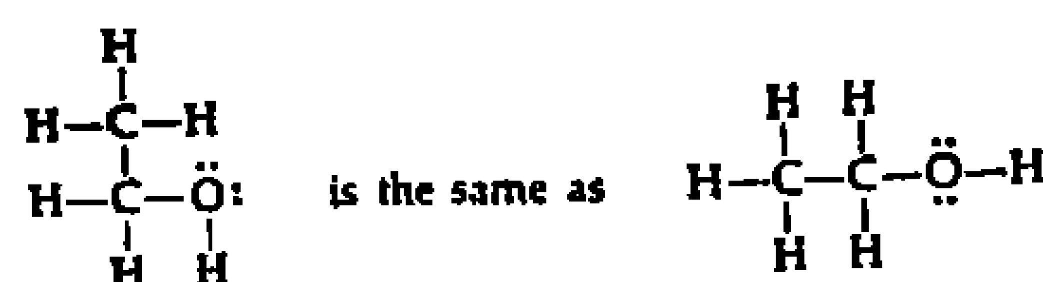
١. القسم العام الذي يتبعه المركب العضوي (المركبات الاليفاتية والمركبات الحلقية والمركبات العطرية).
٢. السلسلة الكربونية (مستقيمة او متفرعة ودرجة التفرع).
٣. عدد ذرات الكربون والعناصر الاخري وطريقة ارتباطها.
٤. المجموعات الدالة التي يحويها المركب العضوي وموضعها في الجزئ.

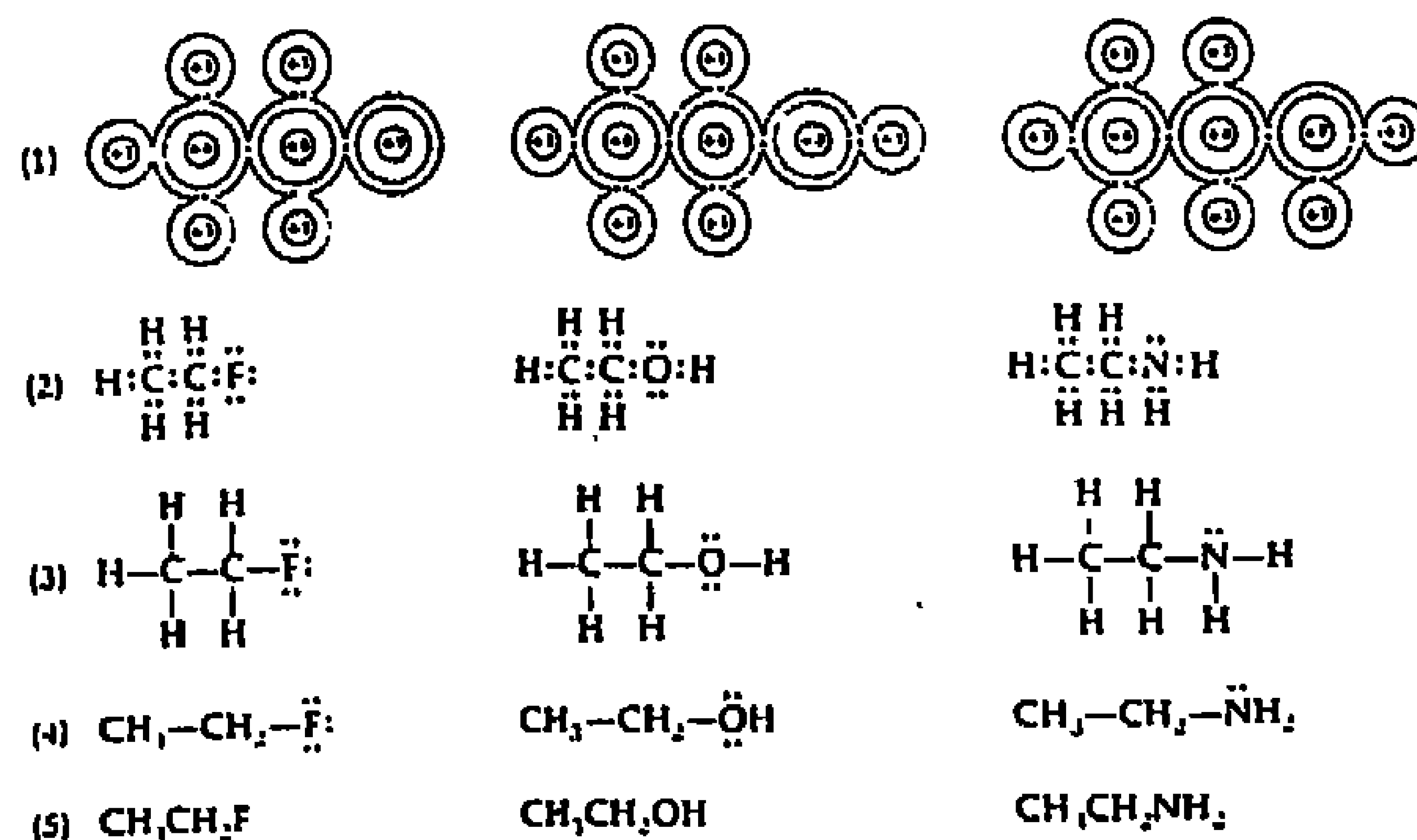
٥. التفاعلات التي يمكن ان تحدث مع الجواهر الكشافة المختلفة.
٦. الروابط الزوجية او الثلاثية بين ذرات الكربون (مركبات مشبعة او غير مشبعة).
٧. التشابهة بانواعه المختلفة.

بناء الجزئ ما هو الا معلومات دقيقة تبين الطريقة التي ترتبط بها كل ذرة بالاخري في الجزئ، حيث يدل الخط الموجود بين أي ذرتين علي وجود رابطة اشتراكية بينهما (يقابل هذا نقطتان تمثلان الكترونين في الرموز الالكترونية).

لحسن الحظ يمكن كتابة الصيغة البنائية بشكل مبسط بدلا من التمثيل الذي ذكر قبلا. الشكل (١-٦) يوضح تمثيل بسيط في عدة خطوات حيث الكترونات الغلاف الخارجي فقط المشتركة في الروابط وفي طبيعة وسلوك الجزيئات هي التي تعبر. النواه والكترونات الداخل والاغلفة المملوءة قد توضع في مجاميع ويعبر عنها ببساطة بالرمز الذري atomic symbol. هذه المجاميع الداخلية تسمي kernel وتملك شحنة موجبة تساوي عدد الكترونات الغلاف الخارجي في الذرة المتعادلة. في المعادن بخلاف العناصر الانتقالية فان هذا العدد يكون ببساطة عمود الجدول الدوري الذي يوجد فيه العنصر. كمثال فان كيرنيل النتروجين يشمل النواة شحنة (+7) والغلاف الداخلي المملوء لالكترونين (شحنة – ٢) اما شحنة الكيرنيل +٥. مع الايدروجين فان الكيرنيل البروتون (+١) والاكسجين (+٦) والهالوجينات (+٧). التعبير عن الكيرنيل بالرمز الذري والكترونات الغلاف الخارجي بنقط يمكن من وضع صيغة تركيبية بسيطة في الصف الثاني في الشكل (١-٦). حيث انه يمكن فصل ازواج الالكترونات المشاركة وغير المشاركة فان الاولي (الرابطة الاشتراكية الفعلية) تكتب كخطوط مستقيمة تربط رموز الذرتان وطبيعيا فان زوج الالكترونات في الرابطة (–) التي يمثلها الخط (–) ترتبط كيرنيل الذرتان. هذا واضح في الصف (٣). في النهاية لتبسيط الرسم اكثر فان الصف (٤) يوضح الذرات (بخلاف الايدروجين) للهيكل الجزئي المرتبط وكل يكتب مع عدد الايدروجين المرتبط به. في النهاية الصف (٥) قد تزال خطوط الرابطة في تركيب خطي دون التماثل.

للتبسيط اكثر نقول انه في اتجاه القواعد البسيطة للروابط الاشتراكية فانه من الضروري في الغالب لذرة واحدة ان تكون اكثر من رابطة واحدة مع الاخري. النتروجين مثلا (N2) يرتبط الذرتان برابطة ثلاثية (:N:::N:) أو (:N≡N:) والمركب CH_20 يكون $\ddot{o}=CH_2$ برابطة زوجية. من المهم ان نلاحظ ان الخطوط في الصيغة البنائية تعطي دلائل عن كيفية الذرات بعضها مع البعض. الخطوط لا تعني شيئا عن هندسة الجزئ الطبيعي وعلي العكس فانها يمكن ان تكتب بطريقة لا تغير من تتابع الذرات المرتبطة: هذين الصيغتين يعبرا عن مركب واحد.

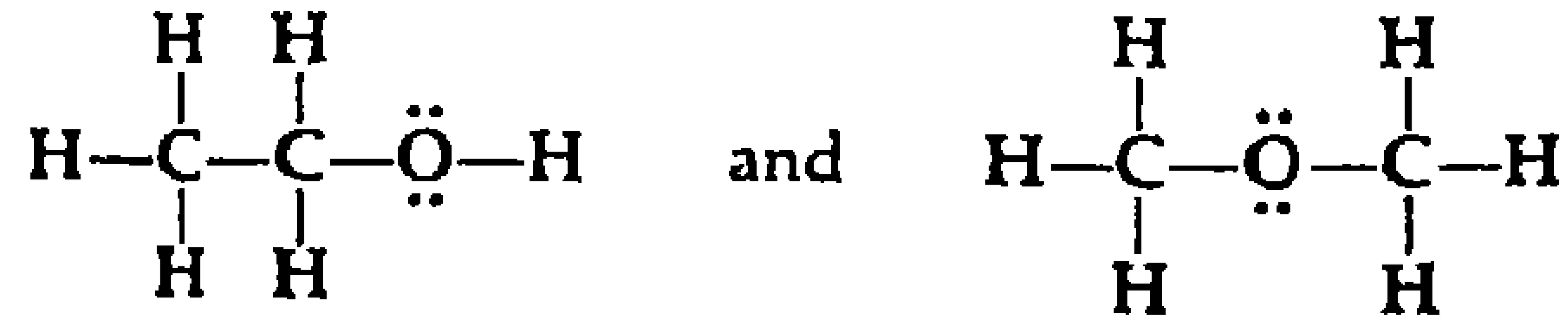




Conventions for symbolizing molecular structure

شكل (١-٦): تمثيل التركيب الجزيئ

قد يكتب اكثر من صيغة بنائية تركيبية لجزيئ واحد. مراجعة ما شرح قبلا يشير الي ان CH3-CH2-F هي الصيغة الوحيدة للتركيب C_2H_5F بينما يوجد تركيبتين للمركب C_2H_5O علي النحو التالي:



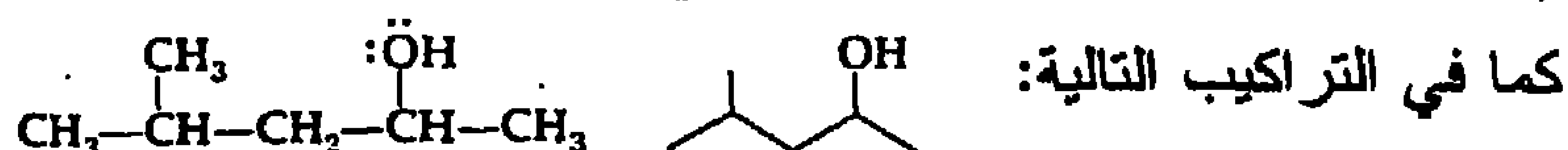
التركيبين يمثلا جزيئان مختلفان ومادتان متميزتان طبيعيا علي مستوي الملاحظة الفعلية فالتركيب علي اليسار سائل (كحول الايثايل) بينما المركب الاخر غاز (ميثيل ايثير) علي درجة الحرارة العادية. بوجة عام يطلق علي المركبات التي تملك نفس الصيغة الجزيئية ولكن لها تراكيب مختلفة بالمشابهات isomers علي وجة الخصوص مشابهات تركيبية Structural isomers والتراكيب تسمي isomeric. عدد المشابهات التركيبية تزداد بسرعة كبيرة جدا كلما زاد عدد الذرات ويمكن حسابها كما في المثال التالي:

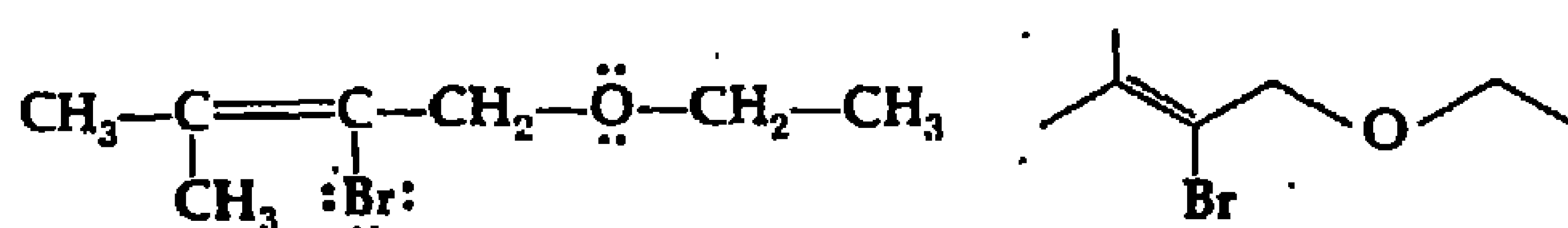
Number of isomers:

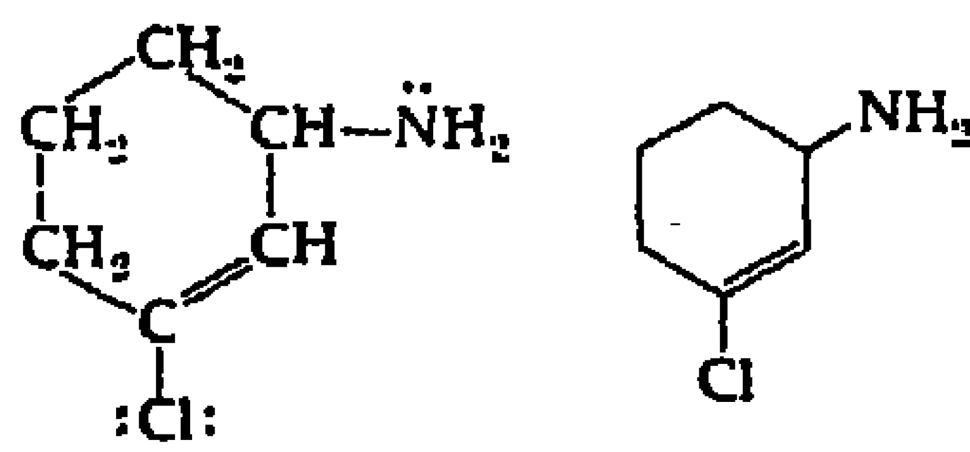
CH_4	1	C_7H_{16}	9
C_2H_6	1	C_8H_{18}	18
C_3H8	1	C9H20	35
C_4H_{10}	1	$C_{10}H_{22}$	75
C_5H_{12}	1	$C_{20}H_{42}$	366, 319
C_6H_{14}	1	$C_{40}H_{82}$	62, 491, 178,805, 831

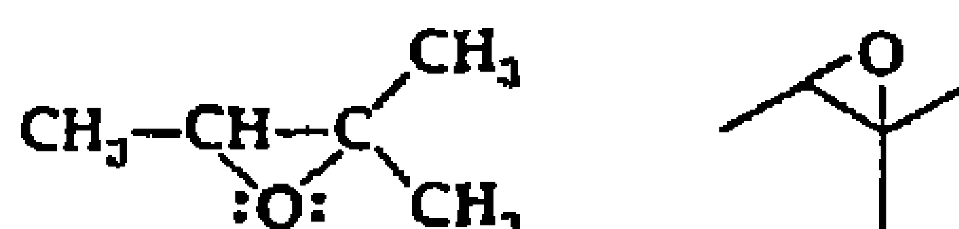
كل المركبات ٧٥ من المشابهات في CH_4 وحتي C_9H_{20} تم توصيفها فرديا والعديد من الجزيئات الكبيرة في القائمة معروفة كذلك (حتي $C_{120}H_{242}$)بينما يتكون

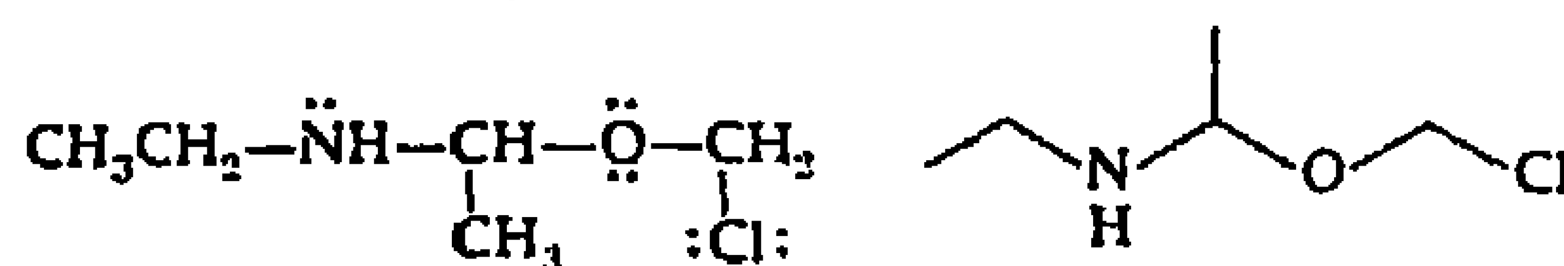
البولي ايثيلين من مخلوط من جزيئات اكبر مع الاف من ذرات الكربون في كل جزئ. من حسن الطالع ان كيميائي الكيمياء العضوية تكون تنبؤاتهم بعدد المركبات المشابهات هي نفسها عدد المشابهات الجزيئية وهذا يؤكد صحة نظرية تركيب الجزيئات. كي نميز رابطة كربون-كربون عن الاخري فان خطوط الرابطة توضع في زاوية ١٢٠° (زاوية سداسية hexagon angle وهي تمثل تطابق زاوية الرابطة الطبيعية الحقيقية كما في التراكيب التالية:

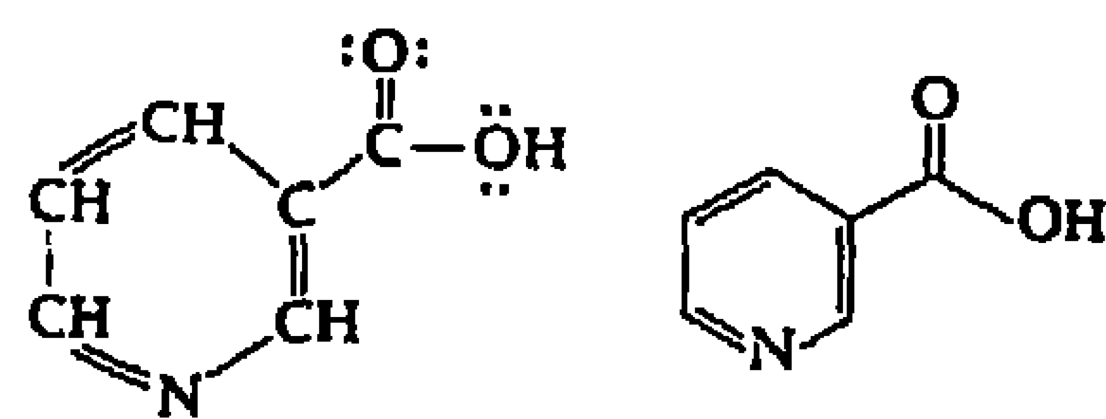












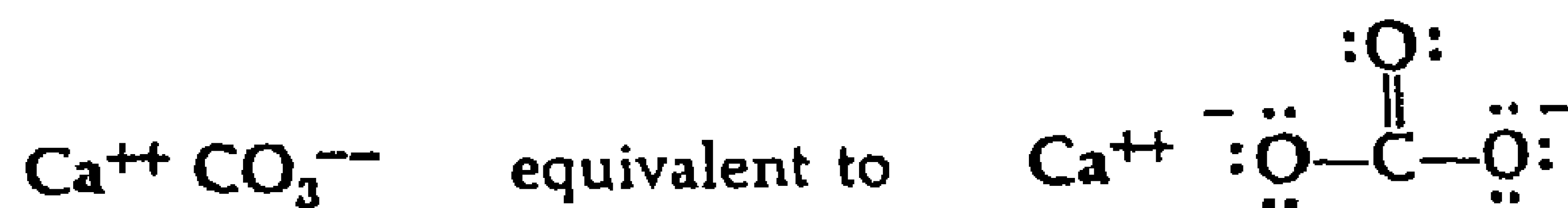
من الحقائق المعروفة ان ذرات الكربون قد ترتبط ببعضها في شكل سلاسل او حلقات وتبعا لذلك يمكن الحصول علي عدد كبير من المركبات المختلفة من نفس المجموعة من الذرات نتيجة اختلاف طريقة توزيع الذرات في الجزئ. علي سبيل المثال يمكن ترتيب ٤ ذرات من الكربون و ١٠ ذرات من الايدروجين بحيث لا تتصل أي ذرة كربون باكثر من ذرتي كربون وبذلك يمكن الحصول علي اكثر من رمز بنائي حيث يوجد في الرمز كل من ذرات الكربون بما تحملة من ذرات كوحدة متصلة بالوحدة التي تجاورها التي تعبر ايضا عن ذرة الكربون المجاورة بما عليها من ذرات.

يمكن ترتيب نفس العدد من الذرات بحيث توجد ذرة كربون في المركز وتتصل هذه الذرة بثلاثة ذرات كربونية اخري. يطلق الاصطلاح "التشابة" علي ظاهرة وجود اكثر من جزئ يحتوي علي نفس العناصر. في المثال المذكور يعتبر المركبين من المشابهات isomers ويلاحظ ان المشابهات المذكورة تتبع نفس القسم من المركبات العضوية ولذلك تكون خواصها الكيميائية واحدة ولكنها تختلف في الخواص الطبيعية.

٥ – الايونات الاشتراكية والتركيب الايزو الكترونية

Covalent ions and isoelectronic structures

كل الجزيئات الاشتراكية تعتبر متعادلة كهربيا ولكن ليس هذا هو المطلوب. العديد من الايونات غير العضوية تحتوي روابط اشتراكية والرابطة الداخلية المتطابقة من النوع المشحون او ايون. مثال ذلك ايون الكربونات كما في كربونات الكالسيوم، في هذه الحالة كما في كل حالات الايونات والتي تمثل وحدات كبيرة مرتبطة اشتراكية وفيها يجب ان يرتبط الايون بايون اخر (او ايونات) كافيا لعمل توازن الشحنة. اصطلاح الجزئ او molecule عادة يعبر عن نوع اشتراكي متعادل اما الايون ion يعبر عن النوع المشحون سواء كان وحيد الذرة (ca++) او عديد الذرات او ارتباط اشتراكي داخلي (CO_3) والايونات الموجبة تسمي كاتيونات والسالبة تسمي انيونات.



في هذا المقام سوف اكتفي بوضع خريطة توضح مواقف وحالات الارتباط الاشتراكي المتعادل والمشحونة فرديا (الشكل ١–٧) مع اعمدة الجدول الدوري راسيا والمواقف الايزو الكترونية للذرات المختلفة موضحة في الشكل افقيا. الاسماء مرفقة ببعض الايونات للموائمة والايونات الموجبة معلمة كايونات onium ions – .

Kernel	B / +3	C / +4	N (or P) / +5	O (or S) / +6	X (= F, Cl, Br, I) / +7
Isoelectronic configurations	Normal	Carbonium ion			
	(—B⁻—)	Normal	Ammonium ion (phosphonium ion)		
		Carbanion	Normal	Oxonium ion (sulfonium ion)	
			Amide ion	Normal	Halonium ion
				Oxide ion	Normal

Isoelectronic bonding situations

شكل (١-٧): مواقف الارتباط الايزوالكترونية.

⊙ ذرة الكربون الهرمية Tetrahedral Carbon Atom

تمتاز المركبات العضوية بالرابطة الاشتراكية ومن اهم نتائج ذلك ان الجزئيات العضوية ذات بناء مميز ويمكن القول ان هذا البناء يشير الي توزيع محتويات الجزئ

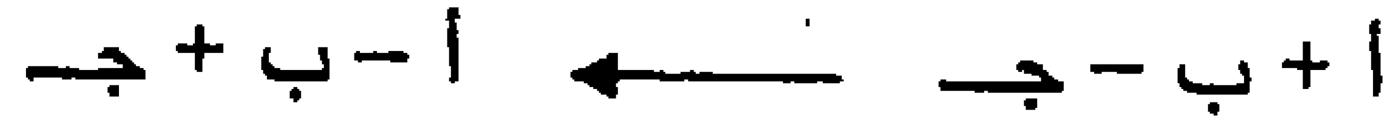
العضوي في ثلاثة اتجاهات three dimensional ونظرا لضرورة التعبير عن هذا البناء او التركيب علي سطح صفحة من صفحات هذا الكتاب او السبورة فان الرموز التي تكتب عادة تفشل في اظهار خاصية الاتجاهات الثلاثة التي سبق الاشارة اليها. في الحقيقة يتحتم علي اولئك الذين يهتمون بالكيمياء العضوية ان تعتمد دراستهم علي الشكل الحقيقي للجزيئات الذي يوضح الوضع النسبي للذرات في جزئ المركب العضوي. لا شك ان الجزئ ما هو الا مجموعة من الذرات المرتبطة ببعضها بروابط اشتراكية ويعزي شكل الجزي الي الحقيقة الهامة وهي ان الذرات تكون روابط في اتجاه معين. من الصفات المميزة لكل نوع من الذرات انها تكون روابط ذات زوايا معينة، وتبقي الزوايا بين الروابط المميزة للذرة تقريبا ثابتة بصرف النظر عن المجموعات الاخري التي تتصل بتلك الذرة.

من المعروف ان الجزيئات والذرات تتحرك في الفراغ ولذلك فان الذرة التي تعطي رابطة واحدة لا يمكن ان تتخذ فيها تلك الرابطة اتجاها معينا. وعندما تتكون رابطتين اشتراكيتين او اكثر بواسطة ذرة ما فان الزاوية او الزوايا بين الروابط تعمل كمواصفات مناسبة للعلاقة بين اتجاهاتها بالنسبة لبعضها. وفي ذرة الاكسجين توجد رابطتين اشتراكيتين في مستوي واحد وتفصلهما الزاوية المحددة وقدرها ١٠٠° تقريبا. اما في ذرة الكبريت فتوجد رابطتين ايضا تفصلها الزاوية ٩٠° تقريبا. في حالة الازوت توجد ثلاثة روابط اشتراكية متجهة بحيث تكون الزاوية ١١٠° بين أي رابطة والاخري. وتعطي ذرة الكربون اربعة روابط اشتراكية متماثلة وتكون الزاوية ١٠٩° بين أي اثنين من هذة الروابط ويطلق علي ذرة الكربون الهرمية الاصطلاح tetrahedral لان الروابط الاربعة تتجة نحو اركان هرم رباعي الاوجة regular tetrahedron وبنفس الطريقة تعتبر ذرة الازوت pyramidal. من الواضح ان اتجاهات الروابط في الذرات المختلفة تحدد الصفات الفراغية للجزيئات الناتجة المتكونة بطريقة الاشتراك الالكتروني.

⊙ التفاعلات الرئيسية في الكيمياء العضوية

تعتمد المركبات العضوية في تفاعلاتها مع الجواهر الكشافة بقصد الحصول علي مركبات اخري او دراسة الصفات الكيميائية لكل قسم من المركبات العضوية، علي دراسة التفاعلات المميزة لكل من المجموعات الدالة التي تحدد القسم الذي يتبعة المركب العضوي. يستحسن الاشارة الي الانواع العامة للتفاعلات الرئيسية في الكيمياء العضوية قبل دراسة تفاعلات كل من المجموعات الدالة. في العادة تقع الغالبية العظمي من التفاعلات في الكيمياء العضوية تحت واحد من الاقسام الاربعة التالية: الاستبدال، الاضافة، الازالة، تغير توزيع الذرات في الجزئ.

(١) **الاستبدال *Substitution***: يعبر هذا الاصطلاح عن العملية التي تستبدل فيها ذرة او مجموعة من الذرات بذرة اخري او مجموعة ذرية اخري. وتوضح المعادلة العامة التالية النقط الهامة المتعلقة بعملية الاستبدال:



أ + ب – جـ ⟵ أ – ب + جـ

في هذا التفاعل تعبر المجموعة (ب) عن مكان الاستبدال كما ان المجموعة (أ) هي التي تقوم بعملية الاستبدال اما المجموعة (جـ) فهي المجموعة المزاحة أي المجموعة التي حلت محل مجموعة اخري.

(٢) **الاضافة *Addition***: تشمل تلك التفاعلات التي تضاف فيها ذرات جديدة الي جزئ عضوي دون ان يفقد الجزئ العضوي الاصلي أي ذرة. ولا شك ان هذة العملية تدعو الي تكوين روابط جديدة اما علي حساب الروابط القديمة (روابط زوجية او ثلاثية) او بتكوين رابطة شبة ايونية يستخدم فيها زوج الكتروني منفرد. ففي حالة تفاعل المركبات ذات الرابطة الزوجية (مركبات غير مشبعة) بالاضافة مع مركب (أ – ب) ينتج مركب واحد وتتحول الرابطة الزوجية الي رابطة فردية أي ان العملية هي ازالة رابطة واحدة. في حالة المركبات ذات الرابطة الثلاثية تحدث تفاعلات الاضافة علي مرحلتين الاولي تتحول فيها الرابطة الزوجية الي رابطة فردية.

(٣) الازالة ***Elimination***: تعني فقد الجزئ العضوي لجزء من مكوناته وهناك نوعين رئيسيين من تفاعلات الازالة اولها عبارة عن معكوس تفاعلات الاضافة من النوع الاول. وينتج عن هذا النوع من تفاعلات الازالة مركبات عضوية ذات رابطة زوجية او رابطة ثلاثية. اما النوع الثاني يشمل خروج مجموعة من جزئ المركب العضوي دون ان يؤدي ذلك الي تكوين رابطة زوجية او ثلاثية.

(٤) **اعادة ترتيب الذرات في الجزئ *Rearrangement***: وفيها يحدث تغيير في وضع الذرات او المجموعات الذرية في الجزئ مما يؤدي الي تكوين جزئ عضوي يعتبر من مشابهات الجزئ العضوي القديم.

⊙ التسمية والمجموعات الاستبدالية في المركبات العضوية

١- الايدروجينات المكربنة المشبعة (البرافينات – الالكان)

يطلق عليها الايدروجينات المكربنة المشبعة لانه لا يوجد في كل فرد من الافراد التابعة لها سوي رابطة فردية (اشتراكية) بين ذرات الكربون وبعضها كما تعرف بالبرافينات لقلة تالفها الكيميائي حيث انها تمتاز بعدد محدود من التفاعلات الكيميائية. يرمز لها بالرمز العام الاتي كن يد (٢ن + ٢) أي ان عدد ذرات الايدروجين في أي فرد من افراد هذة المجموعة المتجانسة يزيد باثنين علي ضعف عدد ذرات الكربون التي يحويها المركب المذكور. كذلك لوحظ ان كل فرد من افراد هذة المجموعة المتجانسة يختلف عن المركب الذي يلية او المركب السابق له بمجموعة ميثيلين (– ك ن٢ –) أي انه يمكن اشتقاق الرمز الجزئي او البنائي لاي مركب في السلسلة المتجانسة من رمز المركب السابق له وذلك باستبدال ذرة ايدروجين بمجموعة ميثيل (– ك ن٣).

في هذا المقام سوف اكتفي بوضع الجدول (١-٢) كما هو في كتاب الكيمياء العضوية للمرحوم أ.د. فتحي عبد الحافظ لقناعتي بضرورة وجود هذا الجدول في كل معمل ولدي كل كيميائي يعمل في مجال تخليق المركبات العضوية او يقوم بدراستها. لقد سبق القول ان مجموعة الالكيل هو اصل المركب بعد ازالة ذرة ايدروجين من الالكان

المقابل وتدل الرابطة في اخر المجموعة علي التكافؤ الغائب ومجموعة الالكيل لا يمكن ان توجد بمفردها بسبب نقص تكافؤ واحد فيها.

جدول (١-٢):الرمز البنائي والاسم العلمي لمجموعة الالكيل والرمز الجزيئ واسم الالكان المقابل

الرمز البنائي لمجموعة الألكيل	الإسم العلمي لمجموعة الألكيل		الرمز الجزيئي الألكان	إسم الألكان	
ك يد٣ —	ميثيل	methyl	ك يد٤	ميثان	methane
ك يد٣ — ك يد٢ —	إيثيل	ethyl	ك٢ يد٦	ايثان	ethane
ك يد٣ — ك يد٢ — ك يد٢ —	بروبيل	propyl	ك٣ يد٨	بروبان	propane
ك يد٣ — (ك يد٢)٢ — ك يد٢ —	بيوتيل	butyl	ك٤ يد١٠	بيوتان	butane
ك يد٣ — (ك يد٢)٣ — ك يد٢ —	بنتيل	pentyl	ك٥ يد١٢	بنتان	pentane
ك يد٣ — (ك يد٢)٤ — ك يد٢ —	هكسيل	hexyl	ك٦ يد١٤	هكسان	hexane
ك يد٣ — (ك يد٢)٥ — ك يد٢ —	هبتيل	heptyl	ك٧ يد١٦	هبتان	heptane
ك يد٣ — (ك يد٢)٦ — ك يد٢ —	أكتيل	octyl	ك٨ يد١٨	أكتان	octane
ك يد٣ — (ك يد٢)٧ — ك يد٢ —	نونيل	nonyl	ك٩ يد٢٠	نونان	nonane
ك يد٣ — (ك يد٢)٨ — ك يد٢ —	ديسيل	decyl	ك١٠ يد٢٢	ديكان	decane
ك يد٣ — (ك يد٢)٩ — ك يد٢ —	أنديسيل	undecyl	ك١١ يد٢٤	أنديكان	undecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٠ — ك يد٢ —	دوديسيل	dodecyl	ك١٢ يد٢٦	دوديكان	dodecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١١ — ك يد٢ —	ترايديسيل	tridecyl	ك١٣ يد٢٨	تراي ديكان	tridecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٢ — ك يد٢ —	تتراديسيل	tetradecyl	ك١٤ يد٣٠	تتراديكان	tetradecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٣ — ك يد٢ —	بنتاديسيل	pentadecyl	ك١٥ يد٣٢	بنتاديكان	pentadecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٤ — ك يد٢ —	هكساديسيل	hexadecyl	ك١٦ يد٣٤	هكساديكان	hexadecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٥ — ك يد٢ —	هبتاديسيل	heptadecyl	ك١٧ يد٣٦	هبتاديكان	heptadecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٦ — ك يد٢ —	أكتاديسيل	octadecyl	ك١٨ يد٣٨	أكتاديكان	octadecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٧ — ك يد٢ —	نوناديسيل	nonadecyl	ك١٩ يد٤٠	نوناديكان	nonadecane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٨ — ك يد٢ —	ايكوسيل	eicosyl	ك٢٠ يد٤٢	أيكوسان	eicosane
ك يد٣ — (ك يد٢)١٩ — ك يد٢ —	هنايكوسيل	heneicosyl	ك٢١ يد٤٤	هنأيكوسان	heneicosane
ك يد٣ — (ك يد٢)٢٠ — ك يد٢ —	دوكوسيل	docosyl	ك٢٢ يد٤٦	دوكوسان	docosane
ك يد٣ — (ك يد٢)٢١ — ك يد٢ —	ترايكوسيل	tricosyl	ك٢٣ يد٤٨	تراي كوسان	tricosane
ك يد٣ — (ك يد٢)٢٢ — ك يد٢ —	تتراكوسيل	tetracosyl	ك٢٤ يد٥٠	تترا كوسان	tetracosane

ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٢٣}$ — ك يد$_{٢}$ —	بنتاكوسيل	pentacosyl	ك$_{٢٠}$ يد$_{٥٢}$	بنتاكوسان	pentacosane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٢}$ — ك يد$_{٢}$ —	هكساكوسيل	hexacosyl	ك$_{٢١}$ يد$_{٥٤}$	هكساكوسان	hexacosane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٢٠}$ — ك يد$_{٢}$ —	هبتاكوسيل	heptacosyl	ك$_{٢٧}$ يد$_{٥٦}$	هبتاكوسان	heptacosane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٢٦}$ — ك يد$_{٢}$ —	أكتاكوسيل	octacosyl	ك$_{٢٨}$ يد$_{٥٨}$	أكتاكوسان	octacosane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٢٧}$ — ك يد$_{٢}$ —	نوناكوسيل	nonacosyl	ك$_{٢٩}$ يد$_{٦}$	نوناكوسان	nonacosane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٢٨}$ — ك يد$_{٢}$ —	ترياكونتيل	triacontyl	ك$_{٣٠}$ يد$_{٦٢}$	ترياكونتان	triacontane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٢٩}$ — ك يد$_{٢}$ —	هنترياكونتيل	hentriacontyl	ك$_{٣١}$ يد$_{٦٤}$	هنترياكونتان	hentriacontane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٣٠}$ — ك يد$_{٢}$ —	دوترياكونتيل	dotriacontyl	ك$_{٣٢}$ يد$_{٦٦}$	دوترياكونتان	dotriacontane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٣١}$ — ك يد$_{٢}$ —	تراي ترياكونتيل	tritriacontyl	ك$_{٣٣}$ يد$_{٦٨}$	تراي ترياكونتان	tritriacontane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٣٨}$ — ك يد$_{٢}$ —	تتراكونتيل	tetracontyl	ك$_{٤٠}$ يد$_{٨٢}$	تتراكونتان	tetracontane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٤٨}$ — ك يد$_{٢}$ —	بنتاكونتيل	pentacontyl	ك$_{٥٠}$ يد$_{١٠٢}$	بنتاكونتان	pentacontane
ك يد$_{٣}$ — (ك يد$_{٢}$)$_{٥٨}$ — ك يد$_{٢}$ —	هكساكونتيل	hexacontyl	ك$_{٦٠}$ يد$_{١٢٢}$	هكساكونتان	hexacontane

حتي تكتمل الصورة تجدر الاشارة الي الاصطلاحات التي تستخدم علي المجموعات الاستبدالية كما في الجدول (١-٣).

جدول (١-٣):الاصطلاحات التي تستخدم للدلالة علي المجموعات الاستبدالية

عدد المجموعات الاستبدالية	اللغة اللاتينية	اللغة اليونانية
١	Uni	mono (مونو)
٢	Bi	di (دي)
٣	Ter	tri (تراي)
٤	Quadri	tetra (تترا)
٥	Quingue	penta (بنتا)
٦	Sexa	hexa (هكسا)
٧	Septi	hepta (هبتا)
٨	Octa	octa (اكتا)

يجب ان نوجه النظر الي معني المقطع (ايسو iso) حيث يجب ان يستخدم عند تسمية المركبات الاليفاتية الدهنية او مشتقاتها عند استيفاء الرمز البنائي للمركب العضوي بشروط من اهمها ان يحتوي الجزئ علي شوكة مكونة من مجموعتي ميثيل وذلك في احد طرفي السلسلة الكربونية اذا احتوت المركبات شوكة من مجموعة ميثيل واخري مجموعة ايثيل او احتوي المركب علي اكثر من شوكة واحدة حتي لو كانوا من الميثيل او شوكة من مجموعتي ايثيل لا تعتبر ايسو. عند تسمية المركبات ذات

السلسلة المتفرعة بطريقة جنيفا يؤخذ اسم اطول سلسلة كربونية مستقيمة كاساس ويضاف اليها المجموعات الاستبدالية المميزة للسلاسل الجانبية ويمكن اخذ السلسلة التي تحتوي علي اكبر عدد ممكن من المجموعات المستبدلة او السلاسل الجانبية كاساس للمركب وترقم ذرات الكربون حتي يمكن وضع اماكن المجموعات الاستبدالية في التسمية بوضوح. للتوضيح نشير الي الاسم ٣،٣ – ٥ – ٥ تترامیثيل هبتان فهو يشير الي وجود سلسلة اصلية من الهبتان (٧ ذرات كربون) حدث فيها استبدال باربعة مجموعات ميثيل اثنان علي ذرة الكربون رقم (٣) واثنان علي ذرة الكربون رقم (٥). اذا تعددت المجموعات المستبدلة في السلسلة تستعمل الكلمات اليونانية التي تدل علي هذة المجموعات وتوضح قبل مجموعة الالكيل مباشرة مثال: دي ميثيل (مجموعتين ميثيل)، تراي ميثيل (ثلاثة مجموعات ميثيل) كما في الجدول (١-٣).

كما سبق القول يتم ختيار اطول السلاسل الكربونية واعتبارها اساس استبدال فية ذرات الايدروجين بمجموعات الكيل مع ملاحظة ان ذرة الكربون ذات التكافؤ الحر هي الذرة رقم (١).

٢- الايدروجينات المكربنة غير المشبعة: الالكين – الالكاين

سبق الاشارة الي ان قسما من الايدروجينات المكربنة يحتوي في بناء جزيئاته علي مجموعة دالة مميزة هي الرابطة الزوجية. تصل الرابطة الزوجية ذرتا كربون وبذلك تدل علي اتحاد هاتين الذرتين بطريقة الاشتراك الالكتروني العادي كما يتضح من الرمز العام للمجموعة الدالة المميزة لهذة المركبات

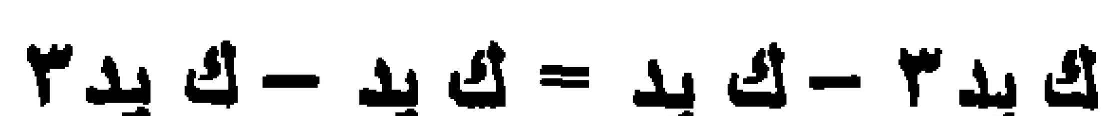


يطلق علي هذة الايدروجينات المكربنة التي تحتوي علي رابطة زوجية واحدة الاسم العام اوليفينات olefins او ايثيلينات ethylenes. يتبع الرمز الجزئي لجميع

الالكينات القانونية العام: (ك ن يد٢ن) وبذلك تصبح افراد هذة المجموعة مشابهات بنائية لمجموعة السيكلوبرافينات. أي ان عدد ذرات الايدروجين في الالكين يساوي ضعف عدد ذرات الكربون الموجودة في المركب المذكور. يلاحظ ان الاسم العام للمركبات ذات الرابطة الزوجية الالكين "alkene" مشتق من اسم الايدروجينات المكربنة المشبعة "الالكان" باستبدال المقطع الاخير (–أن ane) بالمقطع (ين ene) تحتوي بعض الايدروجينات المكربنة علي رابطة ثلاثية ازواج الكترونية كما يتضح من الرمز العام



تسمي هذة الايدروجينات المكربنة غير المشبعة بالمركبات الاستيلينية: نسبة الي الاسيتيلين اول افراد هذة السلسلة المتجانسة. يطلق علي هذة المركبات الاسم العام "الكاين" alkyne ويتبع رمزها العام القانوني التالي: ك ن يد (٢ن–٢) أي ان عدد ذرات الايدروجين مكربن اسيتيليني يقل بذرتين عن ضعف عدد ذرات الكربون الموجودة في المركب. ويلاحظ ان الاسم العام "الكاين alkyne" مشتق من اسم الايدروجينات المكربنة "الكان" باستبدال المقطع الاخير (–أن ane) بالمقطع (–أين yne). كما في المثالين التاليين:–

 ٢– بيوتين **2- butene**

 ٢– بنتين **2-pentene**

١ ٢ ٣ ٤ ٥

يدل الرقم المذكور في هذة الاسماء علي النقطة التي تبدأ عندها الرابطة الزوجية. يجب الاشارة الي انه متي وجد ايدروجين مكربن ايثيليني ذو سلسلة متفرعة فانة يلزم لتسميته اختيار اطول السلاسل الكربونية التي تحتوي علي المجموعات الدالة (وهي

الرابطة الزوجية في هذة الحالة). يوضع الرقم الدال علي الرابطة قبل او بعد الاسم الخاص بالالكين او قبل المقطع الاخير (ين).

➤ **التشابة البنائي (النووي – الوضعي – المجموعة الدالة)**

(أ) التشابه البنائي النووي *Nuclear isomerism*

تكون المشابهات ذات خواص كيميائية واحدة ولكنها تختلف في الخواص الطبيعية. وتختلف المشابهات في البناء الكربوني للجزئ العضوي.

(ب) التشابه البنائي الوضعي *Position isomerism*

تكون المشابهات ذات خواص كيميائية واحدة ولكنها تختلف في الخواص الطبيعية. تختلف المشابهات في وضع المجموعة الدالة في الجزئ العضوي.

(جـ) التشابه البنائي في المجموعة الدالة *Functional group isomerism*

يوجد هذا النوع من التشابه بين مركبات تتبع اقساما مختلفة من المركبات العضوية أي ان احدهما يحتوي علي مجموعة دالة معينة بينما يحتوي المشابه الاخر علي مجموعة دالة اخري او لا يحتوي علي مجموعة دالة. من الواضح ان المشابهات المذكورة ذات رمز جزيئ واحد ومن المتوقع ان تختلف في الخواص الكيميائية والطبيعية لان المشابهات تتبع اقساما مختلفة من المركبات العضوية. يلاحظ ان التشابة البنائي في المجموعة الدالة شائع الحدوث بين مركب من قسم ما ومركب اخر من قسم اخر بشرط ان يكون الرمز الجزيئ للمركبين واحدا ويعتبر هذا الشرط اول نقطة في دراسة التشابة البنائي ، يلي ذلك تحديد نوع التشابة البنائي ويقتضي ذلك فحص المشابهات من ناحية تبعيتها لقسم واحد من المركبات العضوية او اكثر من قسم من المركبات العضوية. فاذا كانت المشابهات تابعة لقسم واحد من المركبات العضوية فان التشابة البنائي اما ان يكون هيكلي او وضعي ومن السهل تحديد النوع في هذة الحالة بمجرد الرجوع الي الرموز البنائية

للمشابهات ، اما اذا كانت المشابهات تابعة لاكثر من قسم من اقسام المركبات العضوية فان التشابة البنائي لابد ان يكون في المجموعة الدالة.

➤ التشابة الهندسي **Geometrical isomerism**:

يمثل التشابه الهندسي قسما رئيسيا من التشابة الفراغي Stereoisomerism ويحدث في المركبات ذات الروابط الزوجية بشروط خاصة كما يوجد هذا النوع من التشابة في بعض المركبات الحلقية. يلاحظ في حالة التشابة البنائي ان المقارنة اساسها عدد من المشابهات ذات الرمز الجزيئ الواحد كشرط اساسي وبعد ذلك يتضح من الرمز البنائي ان المشابهات المذكورة تختلف في الرمز البنائي او في بناء الجزئ الذي يتبع واحدا من الاقسام الثلاثة للتشابة البنائي. أي ان المشابهات البنائية بوجة عام تختلف في رمزها البنائي. اما في حالة المشابهات الفراغية فان الرمز البنائي واحد ولمعرفة التشابة الفراغي في مركب ما يجب ان يفحص الرمز البنائي لهذا المركب من ناحية شروط معينة يجب توفرها لامكان وجود المشابهات الفراغية. أي انه عند تحديد التشابهة الفراغي يفحص رمز بنائي لمركب واحد معين اما في حالة التشابة البنائي فيجب ان يوجد علي الاقل مركبين رمزهما الجزيئ واحد. ان وجود الرابطة الفردية بين ذرتي كربون يسمح بدوران ذرات الكربون. في حالة الرابطة الزوجية بين ذرتي كربون تصبح حرية الدوران لذرات الكربون معدومة وبذلك تصبح الذرات او المجموعات الاربعة التي تتصل بذرتي الكربون في وضع ثابت بالنسبة لبعضها وذلك لان الحركة او الدوران حول الرابطة الزوجية اصبح مستحيلا. تشير المعلومات السابقة الي الحقيقة الهامة انه نظرا لعدم حرية الدوران حول الرابطة الزوجية فان المجموعات او الذرات الاربعة التي تتصل بذرتي الكربون توجد كلها في مستوي واحد وليكن مستوي هذة الصفحة مثلا او مستوي السبورة. اذا كانت المجموعتين المعلقتين علي ذرة الكربون رقم ١ (علي اساس وجود الرابطة الزوجية بين ذرتي الكربون رقم ١ ، ٢) مختلفتين، وفي نفس الوقت اذا كانت المجموعتين المعلقتين علي ذرة الكربون رقم ٢ مختلفتين فانة يوجد احتمالين للتعبير عن الرموز الفراغية التي يمثلها رمز بنائي

واحد ويطلق علي احد المشابهين الفراغيين الاصطلاح "cis" ويطلق علي الاخر الاصطلاح "trans" ويلاحظ ان هذين المشابهين الفراغيين يحتويان علي نفس المجموعات متصلة بنفس الذرات ولكن عدم حرية الدوران هو الذي يحتم وجود مشابهين فراغيين. من الواضح ان المشابهات البنائية تختلف عن بعضها في الرمز البنائي اما في حالة التشابهة الهندسي فالرمز البنائي واحد للمشابهات الفراغية الهندسية.

يطلق الاصطلاح "**cis**" أي المضاهي علي المشابة الفراغي الذي يحتوي علي مجموعتين متماثلتين (المجموعتين أ) علي ذرتي الكربون رقم ١ ، ٢ علي جانب واحد من الرابطة الزوجية اما اذا وجدت المجموعتين المذكورتين علي جانبي الرابطة الزوجية فان المشابة الفراغي الهندسي الناتج يعرف بالمخالف أي "trans" ويلاحظ في المثال المذكور ان المجموعتين التي تحملهما ذرة الكربون رقم ١ مختلفتين (أ،ب) وهما نفس المجموعتين التي تحملهما ذرة الكربون رقم ٢ ، ولكن لا يعتبر هذا شرطا لحدوث التشابهة الفراغي الهندسي ، لانة قد تختلف المجموعتين علي ذرة الكربون رقم(١)عن المجموعتين علي ذرة الكربون رقم ٢ ومع ذلك يوجد احتمال لمشابهين فراغيين كالاتي:



ويطلق علي احدهما "Cis" وبذلك يصبح الاخر "trans" ولكن لا يمكن معرفة ايهما "cis" بمجرد النظر الي الرمز الفراغي لانة لا توجد مجموعتين متماثلتين علي جانب واحد من الرابطة الزوجية.

لقد لوحظ في جميع المركبات التي تمتاز بخاصية التشابة الهندسي ان احد المشابهين الهندسيين متماثلين في الرمز الاولي والجزيئ والبنائي ولكن يختلفان في الرمز الفراغي stereoformula. وتختلف المشابهات الهندسية في الخواص الطبيعية لدرجة يمكن معها فصلها بالتبلور الجزئي او بالتقطير.

➤ **التشابة البنائي في المركبات الاسيتيلينية**

يوجد ظاهرة التشابهة البنائي في المركبات الاسيتيلينية كما يتضح من الامثلة التالية:

(أ) في المركبات التي تعرف بالبيوتاين butynes



ك يد٣ – ك يد٢ – ك ≡ ك يد	١–بيوتاين	ك٤ يد٦
ك يد٣ – ك ≡ ك – ك يد٣	٢–بيوتاين	ك٤ يد٦

التشابهة بين المركبين من نوع التشابة البنائي الوضعي لان اختلافهما قاصر علي وضع الرابطة الثلاثية في الجزئ (أي المجموعة الدالة) اما الهيكل الكربوني فواحدة في المشابهين حيث السلسلة مستقيمة.

الفصل الثاني

معلومات اساسية في الكيمياء العضوية التخليقية

أولا: ماهية وضرورة واسباب واساسيات التخليق للحصول علي جزيئات كيميائية جديدة

من البديهيات المسلم بها ان أي مشتغل في مجال تخليق الكيميائيات بما فيها المبيدات وحتي الادوية وغيرها وبصرف النظر عن الاستخدامات والتطبيقات المعملية والميدانية لابد وحتما وبالضرورة ان يكون علي المام كافي باساسيات الكيمياء العضوية وغيرها من فروع المعرفة بما فيها كل نواحي وفروع الكيمياء الطبيعية والتحليلية والفراغية. هذا بسبب ان تخليق المبيدات والمركبات العضوية الاخري لابد ان تستغل اسهامات كل من هذة الفروع والمعرفة. تتركز طموحات الكيميائيين في الحصول علي تراكيب جديدة ذات صفات متميزة بداية مما جاءت به الطبيعة علينا من مركبات تدخل في حياتنا اليومية في اغلب الاحوال او في الصناعات الدوائية او مدخلات الانتاج الزراعي وغيرها. هذا يعني اهمية معرفة تركيب هذة المواد العضوية الحيوية مما يؤكد ضرورة احراز تطور وتقدم في الكشف عن مكونات الطبيعية وسوف اشير في عجالة مختصرة لهذة الطرق بعد ان كنت قررت الا اغيرها اهتماما بالرغم من انها جزء معرفي تطبيقي من فروع الكيمياء العضوية. معرفة التركيب ذات اهمية في اتجاه الحصول علي علاقات بين التركيب الكيميائي والنشاط الحيوي مهما كانت صوره دوائي او ابادي ضد الافات وغير ذلك من التاثيرات. هذا يفتح الطريق امام محاولات تقليد او محاكاه التراكيب الطبيعية التي حبانا بها الله سبحانة وتعالي بدرجات نقاوة عالية. قد يعتقد البعض علي غير الحقيقة ان هذه المواد الطبيعية الحقيقية الاصلية او تلك المقلدة بواسطة الانسان امنة بشكل كبير ولا تستوجب الدخول في دائرة ومظلة تقويم المخاطر... هذا وهم كبير فمن المركبات الطبيعية سموم عاتية من مصادر نباتية

او حيوانية او ميكروبية. عودة اخري حتي لتقليد الكيميائيات الطبيعية نتساءل كيف السبيل لتحقيق هذا الهدف؟ السبيل هو وضع فرضيات عن التفاعلات الكيميائية التي يمكن ان تحقق الحصول علي هذه التراكيب. من هنا تبدو اهمية خبرة الكيميائي المسئول عن هذة العملية ومدي المامة بقواعد واصول الكيمياء العضوية وغيرها من فروع المعرفة مما يمكن من تحقيق هدفة من اقصر طريق وبابسط تفاعلات كيميائية مما يوفر الجهد والوقت. هذة الخلفية العلمية والخبرات المكتسبة التي تحققت لكيميائي التخليق تجعلة يحاول العديد من التراكيب الكيميائية لاثبات صحة او خطأ الفرضيات التي وضعها او للوقوف علي خصائص جديدة في مجال التاثيرات الحيوية المحدودة او المتنوعة او المتعددة او لمعرفة ميكانيكيات التفاعل او التفاعلات التي تؤدي للحصول علي التراكيب الفرضية.

← خبرة وحس كيميائي تخليق المركبات العضوية

من اهم العمليات في الكيمياء العضوية التخليقية كما افضل ان يكون لدي الكيميائي الخبرة والحس والقدرة علي بناء جزيئات كبيرة من جزيئات اقل تعقيدا مستغلا كل ما لدية من امكانيات وخبرات في سبيل اجراء سلاسل من التفاعلات الفرضية المعروفة او الجديدة من وجهة نظر الكيميائي. لذلك يجب علي الكيميائي ان يعرف تماما كيف يلم بالدراسات المرجعية ومخرجات الكيمياء التخليقية وبراءات الاختراع وحقوق الملكية. كلما تعددت التفاعلات الكيميائية العضوية كلما زادت فرصة التنوع في اتجاهات واقترابات التخليق وكذلك الوصول لمركبات جديدة باحتمالات كبيرة ناهيك عن الوقوف علي الكثير من المشاكل التي تعترض عمليات التخليق والتي يمكن ان تقل مع تزايد خبرات كيميائي التخليق. في هذا المقام اود الاشارة الي ان العديد من كيميائي التخليق يقعون في خطأ ومتاهة التهويل عندما يتسرعون في الاعلان عن اكتشافهم لجزيئات او مركبات جديدة ذات صفات متميزة خاصة من النواحي الحيوية ثم سرعان ما يكتشفون عدم مصداقية ما اعلنوا عنه وتكون مركباتهم قديمة قد اكتشفت من قبل في اكثر من مكان او معمل او بلد والاكثر من ذلك انها قد تكون

محاطة ومحمية بحقوق الملكية: هذا الوضع الذي لا داعي لحدوثه يتأتي من عدم المام الكيميائي بالدراسات المرجعية وبما هو مدون في الحاسب الالي ولا في الهيئات المحلية والعالمية لبراءات الاختراع. هذا غالبا وعادة ما يحدث في البلدان النامية ولا يتكرر في الدول المتقدمة بسبب نظم التسجيل الصارمة واحترام حقوق الملكية الفكرية والمادية وغيرها حيث لا سبيل للعشوائية والاهواء الشخصية. كمثال عندما اقترحت علي احد تلامذتي ان يقوم بالدمج بين المركبات الفوسفورية العضوية والكاربامات في جزئ واحد بالتعاون مع زميل فاضل في قسم الكيمياء العضوية أ.د. حسين جلال وفقنا الله سبحانة وتعالي في الحصول علي ثمانية مركبات جميعها ذات انشطة حيوية متفاوتة وعند تعريفها كان لابد من معرفة أي من هذة المركبات يعتبر جديدا ولم يتم اكتشف عنه وتخليقة من قبل قمنا بالاتصال بشركة سوميتومو كيميكال اليابانية والتي قامت مشكورة بالبحث والتدقيق وثم التاكد من ان مركب واحد فقط من هذة الثمانية يدخل تحت نطاق الكشف الجديد. لقد انقضي ما يقرب من ستة سنوات منذ الكشف الدكتور ولاء عبد الغني هذه المركبات ولا امل في ان يدخل هذا الجديد للسوق التجاري بالرغم من تعدد الفاعلية والامان النسبي بسبب التكاليف الباهظة التي لا يقدر عليها سوي الشركات العالمية العملاقة في هذا المجال كي تستكمل كل دراسات تقويم المخاطر. سوف اعود لهذا الموضوع مرة اخري باذن الله سبحانة وتعالي وكذلك سوف اشير الي حقوق الملكية ونظم براءات الاختراع لكل ما هو جديد ومتميز في عالم الكيمياء العضوية التخليقية خاصة ما يتعلق فيها بالجزيئات ذات النشاط الحيوي كالمبيدات والادوية.

← منظومة تخليق المركبات العضوية ولغة الكلام الانسانية

هناك قول ماثور يقول بان الكيمياء العضوية ما هي الا لغة بكل ما تحملة هذه اللغة من معاني وكلمات واخلاقيات وقواعد. فالكلمات تقابل حقيقةوواقعا المركبات الكيميائية فمنها القصير والطويل والبسيط والمعقد ومنا ذات المعاني المتعددة والصور المتباينة. التطابق الثاني اذا جاز التشبية يتاتي من قواعد اللغة وهي محددة ولا يلم بها

الا كل ذي علم وعليم ومن هذا المنطق فانها تماثل التفاعلات التي تحدث بين المركبات وهي تتطلب من الكيميائي معرفة وعلم وخبرة وان يكون عليم. الكل يتكلم لغة دارجة عامية تختلف لهجتها من مجتمع لاخر وعلي نفس المنوال فان مجموع علماء الكيمياء قد يتكلمون بنفس اللغة واللهجة ولكن تتفاوت مقدرتهم علي اقتراح وتنفيذ تفاعلات كيميائية متميزة توصل للهدف وبسرعة. اليس سر تعلقي بالشيخ الجليل رحمة الله عليه الامام محمد متولي الشعراوي بسبب تمكنه من اللغة العربية وشرحة لمعاني القران الكريم بفيض من الخالق العظيم فكان رحمة الله علية يركب من جملة هنا وهناك (مثل تفاعل كيميائي هنا وهناك) كي يوضح معني ويصل لهدف معين. اليس هذا التركيب مماثلا لما يحدث في التخليق للمركبات العضوية العملاقة من جزيئات ومركبات بسيطة. نحن امام منظومة متناسقة ومتوازنة بشكل رباني من خالق خلق كل شئ فاحسن خلقه وتصويرة ... قران كريم بلغة ربانية ذكر وبيان للناس انزله الخالق العظيم وتعهد بحفظة حتي تقوم الساعة فيه من كل شئ دنيوي وللاخرة... كلمات وتفاعلات وفيض ولغة ورحمة وعظات لمن يتعظ ... لا عشوائية ولكن بنظام وقدر ... اليس كل ما يحدث في اجسامنا والكائنات الحية الاخري تفاعلات كيميائية متزنة تنتج الطاقة وتشغل القلب والكبد والرئتان والجهاز الهضمي والتناسلي وغيرها بما يحفظ الجنس البشري وانواع الحياه الاخري.

← التخليق والمواد الموجودة طبيعيا

السؤال الان: الم يكن من الممكن الاكتفاء بالمركبات الطبيعية ذات الانشطة الحيوية التي خلقها الله سبحانة وتعالي في مخلوقاتة؟ الاجابة بالايجاب ولكن هيهات تحقيق ذلك بعد ان امتدت يد الانسان تعبث في مخلوقاتة جلت قدرتة وتغير من صفاتها تحت دعوي التحسين والافضل. اليست النباتات بكل انواعها خاصة الانواع البرية والحشائش من اهم مصادر المركبات الكيميائية ذات النشاط الحيوي (دوائي - ابادي .... وغيرها)؟ الا يوجد النيكوتين في اوراق الدخان والروتينون في جذور نباتات الديريس والبيرثرينات في زهور الكريزانثيم وغير ذلك من الاف المركبات في الالاف من

النباتات؟ ماذا حدث في عالم الميكروبات منذ نهاية الالفية الثانية وحتي الان؟ فيض من الخالق جلت قدرتة جعل الانسان يستغل هذه الكائنات الدنيئة منها مصانع لانتاج الدواء والمبيدات والغذاء من خلال تفاعلات ربانية فائقة القدرة والدقة دون خلل او تشوية. مما لا شك فية ان تخليق المركبات العضوية بصرف النظر عن الغرض منها يجابة بالعديد من المشاكل المعقدة والمتداخلة بداية بوضع مقترح التخليق ثم سبل تحقيق ومدي التوفيق في اختيار المواد المتفاعلة وظروف التفاعل وخطواتة والامكانيات المطلوبة والخبرات الواجب توفرها ولا ننسي التكاليف والاستثمارات الضخمة. التخليق ليس بالعملية السهلة او السريعة ولكن تحظي بنظام دقيق وخطوات محسوبة وتشريعات وقوانين محددة واخلاقيات مهنة وخبرات علمية وتطبيقية وتجارية وغيرها. القول الفصل في هذة المنظومة هو التخطيط السليم اولا ثم خبرات الكيميائي ومدي المامة الواسع والعريض بالتفاعلات الكيميائية واسس التركيب عن المكونات الكيميائية والرؤيا الواضحة لابعاد العملية والاهداف المرجوة منها. ما زلت وساظل انحني شكرا وعرفان بالجميل لاستاذي الراحل رحمة الله علية أ.د. فتحي عبد الحافظ استاذ الكيمياء العضوية بكلية الزراعة جامعة عين شمس الذي درست علي يدية في مرحلة البكالوريوس وفي الدراسات العليا... كان رحمه الله يتكلم بلغة الواثق الخبير المفكر يذلل العقبات التي اعترضتني وزملائي في تخليق بعض الجواهر الكشافة وكذلك نواتج تمثيل المبيدات المعروفة... كل هذا بفيض ورحمه من الخالق العظيم.

← ماذا يعني تخليق المركبات العضوية واسباب اللجوء اليه

بعد هذا الاستعراض اتساءل مرة اخري: ماذا يعني تخليق المركبات الكيميائية؟ التخليق Synthesis كما يقولون هو ان يقوم الكيميائي المنوط بالتخليق ببناء جزئ ما من عناصر ومكوناتة او بمعني ان "يصنع الكل معا" putting together. قد يتساءل البعض: وهل هذه عملية بسيطة سهلة؟ اقول لا ليست بالبسيطة ولا السهلة حيث يندر الحصول علي جزئ من ذراتة كما هو الحال مع ثاني اكسيد الكربون الذي يتكون من الكربون والاكسجين. المقابل والواقع ان معظم عمليات التخليق تتضمن وتاخذ

الجزيئات الصغيرة كاساس او كاحجار بناء يتم وضعها مع بعضها في تراص محسوب. العديد من هذة التفاعلات قد لا تدخل تحت مسمي التخليق وانما افضل القول في حالة تحضير مركب من مركب اخر اقل منه في الحجم من خلال سلاسل من التفاعلات بانة اشتقاق اذا جاز لي هذا التعبير في مجال الكيمياء العضوية وانا لا ادعي المعرفة في هذا المجال ولكني اجتهد متطلعا لمزيد من العلم والمعرفة. لقد اتضحت لي الصورة تماما عن معني وما هية التخليق حيث ان احد تلامذتي يقوم الان بدراسة امكانية الحصول علي تركيبات جديدة من هيكل الفلافونويدات ذات انشطة حيوية ضد الافات من خلال تعريفه لهذة المركبات ثم يقوم بوضع خطة ومقترح لتخليقها معمليا من عناصر وجزيئات تختلف عن المركبات الطبيعية. المرحلة الاولي لا تدخل تحت مسمي التخليق بينما المرحلة الثانية هي التخليق بعينة.

السؤال الان: لماذا التخليق؟ نقول ان التخليق ليس عملية عشوائية او تفاعل كيميائي تقليدي وانما هو عملية منظمة ومصممة بنظام غاية في الدقة تستهدف:

١. التحقق من او اثبات التركيب الكيميائي لمنتج ما بناء علي الصفات الطبيعية والكيميائية وتفاعلات المركبات الطبيعية. هذا يحدث في حالة قيام الكيميائي بمحاولة الحصول علي مركب مخلق في المعمل يماثل او يشابة او يطابق مركب طبيعي معروف تركيبة الكيميائي وخصائص. لماذا لا يعتبر هذا تخليق من وجهة نظر البعض؟ من المفضل الا يقوم الكيميائي بعمل عشوائي قابل للصواب والخطأ ولكن يستند علي تراكيب معروفة يقوم بوضع خبراته في محاكاتها من خلال تفاعلات بسيطة وسهلة.

٢. في حالة المركبات الكيميائية نادرة الوجود او التي توجد بكميات صغيرة للغاية لا تفي بالاحتياجات والطلبات البشرية وغيرها او في حالة المركبات التي لا توجد في المصادر الطبيعية علي الاطلاق. هذا التخليق يؤدي للحصول علي مصدر رخيص لهذا التركيب اكثر تواجدا ويمكن الحصول عليه بالكميات المطلوبة.

٣. تجري عمليات التخليق للحصول علي مركبات مخلقة بتراكيب متميزة بهدف اثبات صحة الفرضيات والنظريات الخاصة بميكانيكيات التفاعلات وكيفية احداث الفعل. في كثير من الحالات يتم تخليق مركبات كيميائية ناتجة من تمثيل مبيد او دواء موجود للوقوف علي سلوك ومآل ومصيد المبيد او الدواء في جسم الانسان وحيوانات التجارب او في النباتات وغيرها من المكونات البيئية وكذلك لاجراء الدراسات التوكسيكولوجية البيئية عليها للتاكد من امانها النسبي.

٤. تعتبر الكيمياء العضوية الصناعية التخليقية هي اساس الحصول علي الادوية والمبيدات والاصباغ والبلاستيك وغيرها من الكيميائيات...

← العوامل الحاكمة في تصميم مسار تخليق المركبات العضوية

في هذا المقام لن اتناول العمل العشوائي ولكنني اركز علي العمل ذي التصميم والتخطيط الهادف وما يحكم من عوامل التصميم design factors والمعيار الاساسي الذي يحكم عملية التخليق من البداية وحتي النهاية لابد ان افترض واضع في الاعتبار ان جميع كيميائي التخليق عندهم خبرات واسعة ودراية تامة باصول العملية لان العملية لا ترتبط بفرد واحد مهما كانت خبرتة ومداركه العلمية وانما بفريق كامل ومتكامل في كل انواع الكيمياء العضوية التخليقية وغيرها. اذا كان الامر كذلك وهو كذلك فعلا في صناعة ذات استثمارات ضخمة لامجال فيها للمجاملات او العشوائية او التخبط فالكل مدرك للمهام المنوطة بها والاهداف الواجب تحقيقها فلماذا الاختلافات من معمل لاخر ومن كيميائي لاخر؟ الامر في غاية البساطة تحكمه الامكانيات والخبرات المتاحة ومدي المرجعية المتوفرة للمعمل او المعامل وتكاملة مع معامل اخري وغير ذلك من الاسباب الخاصة بالخبرات والبنية الاساسية. علاوة علي ذلك تكمن الاختلافات في حس الكيميائي واختيارة للجزئ البادئ من حيث عدد ذرات الكربون وما تحتويه من مجموعات دالة وحالة التشبع وفي الغالب لا تكون هناك مادتي تفاعل فقط ولكن اكثر ثم تاتي ظروف التفاعل وهي من ثاني اهم العوامل الحاكمة لتحقيق التفاعل وسرعته وما ينتج من مركب او مركبات مرغوبة وبالكميات المطلوبة وبالنقاوة المطلوبة كما

تحدد كميات ونسب ونوعيات الشوائب التي توجد مع المنتج النهائي. موضوع الشوائب هو موضوع الساعة حاليا كما كان في السابق خاصة في حالة تحضير وتخليق وتجهيز وتصنيع المواد ذات النشاط الحيوي بسبب تاثيراتها السرطانية كما هو الحال مع المبيدات المقلدة او المنسوخة او المصنعة من مصادر غير اصلية والتي يطلق عليها المعاملة بالمثل Me-too.

← مسارات التخليق المثلي

لقد اتفق الجميع علي ان افضل مسارات تخليق.المركبات الكيميائية العضوية يمكن ان تحقيق استرشادا بالمحددات التالية:

١- اختيار افضل المواد البادئة واكثرها وجودا وتوفرا علاوة علي السعر الجيد الرخيص والجودة ويفضل ان تكون متوفرة محليا تفاديا لمشاكل الاستيراد وتقلبات السوق والاتجار. اذا كانت المواد المتفاعلة البادئة في حالة الاستيراد من الخارج والتخليق او التصنيع او التجهيز المحلي يعطي ميزة كبيرة ويوفر كثيرا في تكاليف الانتاج فما بالنا بمواد بادئة متفاعلة متوفرة محليا شريطة الجودة في المواصفات وملائمتها للغرض المطلوب.

٢- افضل طرق ومسارات التخليق هي التي تشتمل علي عدد قليل من الخطوات وهذة يمكن تحقيقها اذا كان كيميائي التخليق علي دراية كبيرة باساسيات التفاعلات الكيميائية العضوية والالمام بخبايا الفن متعدد المعرفة. هناك فرق كبير بين كيميائي يصل الي المنتج النهائي بعد عشرين خطوة ومسارات تفاعل وبين نظيرة الذي يحقق نفس النتيجة بعد ٤ – ٥ خطوات حيث العبرة بمحصول المنتج ونقاوته.

٣- افضل طريقة لتخليق المركب الكيميائي ذات النشاط البيولوجي تلك التي تستطيع التغلب علي العديد من الصعوبات والتحديات العلمية. مرة اخري اقول ان حل مشاكل التفاعلات الكيميائية تتوقف علي خبرة وحس الكيميائي والفريق المعاون له. للتوضيح اكثر نقول ان هناك تفاعلات تستدعي ساعات

طويلة كي تكمل وبعضها يحدث انفجارات خطيرة لذلك كان لابد من التعامل مع هذة الصعوبات باساليب علمية وتقنية واعية سواء في اتجاه تحفيز التفاعل والاسراع او منع او تقليل الانفجار والخطورة.

٤- افضل طريقة للتخليق تلك التي تعطي محصول Yield مقبول او معقول بشرط ان تكون النقاوة عالية والشوائب محدودة. بعض التفاعلات الكيميائية تعطي محصول بنسبة ٢٧ – ٤٠% وهذه نسبة قليلة الا في بعض الاستثناءات. هذا يعني ارتفاع تكاليف الحصول علي المنتج النهائي بسبب ضرورة تكرار التفاعل مرات عديدة بالمقارنة بامكانية تحقيق محصول نهائي ٩٠ – ٩٥% علي سبيل المثال. نفس الاتجاه مع النقاوة والشوائب حيث ان التخلص من المواد غير المرغوبة في المنتج النهائي من الامور الشائعة ولكنها محددة لقبول المنتج والاتجار فيه.

لاخلاف علي ان هذه المعايير والمقاييس ذات اهمية قصوي تستلزم الالمام بها من قبل واضعي سياسة وخطة التخليق والتصنيع. اهمية هذة المعايير تتوقف علي الغرض من عملية التخليق وما هو المطلوب من المنتج النهائي وكذلك المواصفات المطلوبة وكذلك اقتصاديات العملية. كفاءة عملية التخليق من اهم المطالب من قبل رجال الصناعات الكيميائية فالسرعة في الانتاج والتنقية والتصنيع والتجهيز والتسويق كلها عمليات متتابعة تجري في تناسق تام ومن خلال تخطيط وسياسة واستراتيجية دقيقة للغاية. المشتغلين في الحصول علي مواد كيميائية جديدة ذات تاثيرات بيولوجية وكيميائي التخليق يعملون في سباق مع الزمن ويجابهون تحديات كبيرة للغاية. لتوضيح ذلك اقول ان التاخير لمدة ساعات قليلة في تسجيل براءة الاختراع للمركب تحت التخليق قد يفقد الشركة او المصنع او المعمل حقوق الملكية الخاص بهذا المنتج. لذلك فان كل خطوات التخليق بداية من التخطيط وحتي التسجيل تخضع للسرية التامة والكاملة وكل شئ يجري في ستار حديدي من الكتمان لان كل شئ قد يضيع في ساعات.

العوامل المحددة لنجاح عمليات تخليق المركبات العضوية

١- المواد البادئة من اهم العوامل المحددة لنجاح عملية التخليق توفيق الكيميائي المسئول والفريق البحثي المعاون في الاختيار المناسب للمادة او المواد البادئة Starting materials لاجراء التفاعل او التفاعلات الكيميائية تبعا للمقترح والخطط الموضوعة. يجب او يفضل ان تكون هذه المادة / المواد البادئة متوفرة محليا كما هي حتي تدخل في نطاق الكيميائيات الاولية. اذا كانت المادة البادئة غير متوفرة علي حالتها الاساسية واضطر الكيميائي لتحضيرها لا تعتبر مادة اولية وهي تضيف خطوة او خطوات وصعوبات اضافية في عملية التخليق. هذه المواد البادئة يجب ان تكون ثابتة في الظروف المعملية سهلة التحضير والاستخدام. لا يمكن ان يبدأ كيميائي التخليق من الفراغ او الصفر حيث ان جميع المعامل في كل ارجاء الدنيا مزودة بكتالوجات تصدرها الشركات العالمية والمحلية المنتجة للكيميائيات تحتوي علي اسماء وتركيب ونقاوة واسعار معظم الكيميائيات المعملية والصناعية وغيرها ناهيك عن القوائم اللانهائية التي توجد في الحاسوب الالي وعلي مواقع متعددة. في هذا السبيل اري ضرورة اشتراك فريق من الكيميائيين في اختيار المواد البادئة فرادي او معا في مجموعة واحدة ولا يترك هذا العمل الخطير لفرد واحد قد تنتابه تيارات معينه وعوامل نفسية وذهنية قد تؤدي الي عدم دقة الاختيار. مرة اخري اقول اليس من الافضل لكيميائي التخليق الالمام والرجوع الي الدراسات المرجعية في اتجاهات تخليق واجراء التفاعلات الكيميائية وكل هذا متاح علي الحاسوب الالي وشبكات المعلومات التي اصبحت متاحة لمن يريد وقتما يشاء. من اكثر المواد الكيميائية البادئة وارخصها تلك التي نحصل عليها من تكرير البترول والفحم بمواصفات القياسية معلومة. تجدر الاشارة ان الكثير من نواتج تقطير البترول او تلك الواردة من الفحم قد تكون ذات سمية معينة وتاثيرات توكسيكولوجية وبيئية غير مرغوبة. لذلك كانت المواصفات الطبيعية والكيميائية واجبة التعريف والتوصيف وقد كان العديد من البحاث في مجال

الكيمياء التخليقية ينظرون للمواد الكيميائية البادئة والتي تستخدم في تخليق المركبات العضوية ذات النشاط الحيوي علي انها مواد خاملة. الان تم تقييم وتصنيف هذة الكيميائيات التي كانت تسمي بالخاملة وثبت ان الكثير منها ذات تاثيرات ضارة علي صحة الانسان والحيوان والنبات والبيئة. من اهم الكيميائيات البادئة:

١. الايدروكربونات الاليفاتية والهاليدات والكحولات والالدهيدات والكيتونات والاحماض الكربوكسيلية التي تحتوي علي ذرات كربون متفاوتة وحتي ٦ ذرات. لذلك كان لابد لكيميائي التخليق ان يلم باساسيات الكيمياء العضوية من حيث تقسيم مجاميع المركبات والمجموعات الدالة واسس التفاعلات والتحضير لكل من هذة الكيميائيات البادئة.

٢. المستبدلات الاحادية والمكسانات الحلقية والمركبات الخماسية الحلقية لذلك تطرقنا في مواضع سابقة الي اهمية التفاعلات الاستبدالية وقواعدها ودورها في الحصول علي مركبات عديدة ومتنوعة.

٣. المركبات الحلقية غير المتجانسة Heterocyclic والتي تحتوي علي ٥ – ٦ ذرات كربون وهذه المجموعة من المركبات شائعة الاستخدام في تخليق المبيدات وغيرها من الكيميائيات ذات النشاط الحيوي بناء علي الخبرات المتاحة والدراسات المرجعية في هذا السبيل. .... ليكن معلوما ان هذة المركبات البادئة وغيرها من الجزيئات المعقدة متاحة في الاسواق علي النطاق التجاري من مصادر طبيعية او من نواتج تقطير البترول او الفحم او من خلال عمليات تخليق اولية في مصانع الكيميائيات الاساسية. تبارك الخالق العظيم حيث تاكد وجود هذه المركبات الكيميائية في النباتات والحيوانات وغيرها من المخلوقات كما اتضح من دراسات التمثيل للمركبات الغريبة عن الجسم Xenobiotics او الموجودة اصلا في الجسم. لا غرابة عندما ذكرنا في موضوع سابق ان دراسة تمثيل المركبات في الكائنات الحية وخارجها تحت الظروف الهوائية او اللاهوائية تعتبر من مداخل تصميم الحصول علي تراكيب

كيميائية جديدة. ياسادة كل شئ مردود الي الخالق القدير حيث لا يوجد شئ من فراغ وكل ما تحقق من اجتهادات العلماء من مركبات ذات انشطة حيوية من فيض الخالق سبحانة وتعالي.

٤. مشتقات البنزين من اكثر البادئات شيوعا وثراء في الكيمياء التخليقية لما لها من مواصفات وخواص متميزة من نواحي القابلية الكبيرة لتفاعلات الاستبدال او الاضافة او الدمج مع غيرها من المركبات البسيطة علاوة علي ثراء وغني تكوين المشابهات والمشتقات من هذه البادئات. نظرة سريعة لتراكيب معظم المبيدات تؤكد لنا وجود حلقات البنزين في التراكيب الفعالة ضد الافات.

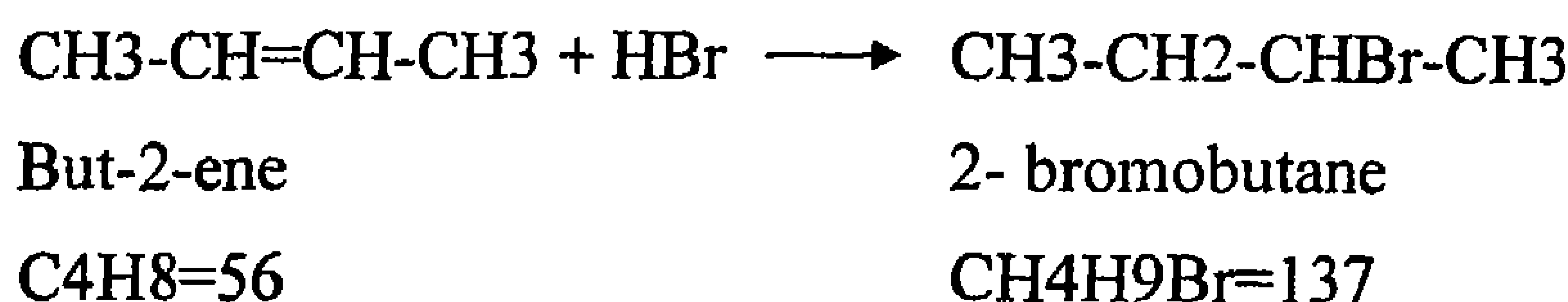
← المحصول الناتج من التفاعلات الكيميائية

اذا تكلمنا عن ناتج التفاعل الكيميائي بين المواد البادئة البسيطة وتحت الظروف القياسية وهو ماأطلقت عليه المحصول yield نقول انه النسبة المئوية المنسوبة الي الكمية العظمي المحسوبة نظريا. هذا المحصول هو الذي يفرق بين كفاءة معمل واخر وبين كيميائي واخر وقد تعارف كيميائي التخليق علي ان هذة النسبة لا يجب ان تقل عن ٩٠% ويفضل ان تكون اكثر. قد لا يمكن تحقيق هذا الهدف من اول محاولة ومن ثم تجري عمليات تعديلات في المواد البادئة ونسبتها وظروف التفاعل والمواد المحفزة وغيرها بما يحقق نسبة عالية من المنتج النهائي بجودة عالية. كما سبق القول فان التخليق يتضمن عدد من الخطوات وكل خطوة تساهم في نسبة من المنتج النهائي. لقد تاكد ان النسبة المطلوبة من المادة البادئة لانتاج كمية معينة من المنتج تتوقف علي عدد الخطوات فكلما قلت الخطوات كلما نقصت الكميات المطلوبة ونفس الشئ مع المحصول فكلما قل عدد خطوات التفاعل كان ذلك دليلا علي ملائمة التفاعل والظروف والمواد البادئة. الناتج القليل من التفاعل يعني الحاجة لكميات اكبر من المادة او المواد البادئة او تحفيز التفاعل عن طريق اضافة مواد محفزة او تعديل ظروف التفاعل. الجدول (١-٤)يوضح هذان المدخلان:

جدول (١-٧) النسبة المئوية لناتج تفاعل كيميائي مع خطوات مختلفة من التفاعل مع فرضية ان الوزن الجزيئ لا يتغير في الناتج النهائي

متوسط المحصول مع كل خطوة %	المحصول الكلي الشامل %			جرام مادة بادئة لانتاج واحد جرام منتج		
	٥ خطوات	١٠ خطوات	٢٠ خطوة	٥ خطوات	١٠ خطوات	٢٠ خطوة
٩٥	٧٧,٤	٥٩,٩	٣٥,٨	١,٣	١,٧	٢,٨
٥٠	٣,١	٠,١	٠,٠٠٠١	٣٢	١٠٠٠	$١٠^{٦}$
٢٥	٠,١	٠,٠٠٠١	$١٠^{١٠}$	١٠٠٠	$١٠^{٦}$	$١٠^{١٢}$

مثال لحساب النسبة المئوية لمحصول: عند المعاملة ببروميد الايدروجين HBr فان واحد جرام من but-2-ene تعطي ٢ جرام من ٢-بروموبيوتان ٠٠٠ احسب النسبة المئوية للمحصول الناتج. في هذه الحالة نكتب معادلة التفاعل كما يلي:



CH3-CH=CH-CH3 + HBr ⟶ CH3-CH2-CHBr-CH3

But-2-ene   2- bromobutane

C4H8=56   CH4H9Br=137

- نظريا فان ٥٦ جرام في but-2-ene تعطي ١٣٧ جرام بروموبيوتان
- لذلك فان ١ جرام but-2-ene تعطي ١٣٧ ÷ ٥٦ = ٢,٤٥ جرام بروموبيوتان
- حيث ان الناتج النظري ٢,٤٥ جرام بينما الناتج الفعلي ٢ جرام
- تكون النسبة المئوية للمنتج النهائي = $\frac{٢}{٢,٤٥}$ × ١٠٠ = ٨٢%
- في مثل هذه التفاعلات تكون نسبة ٨٢% مقبولة ولكن الصناعة تحاول نحو تحقيق المزيد.

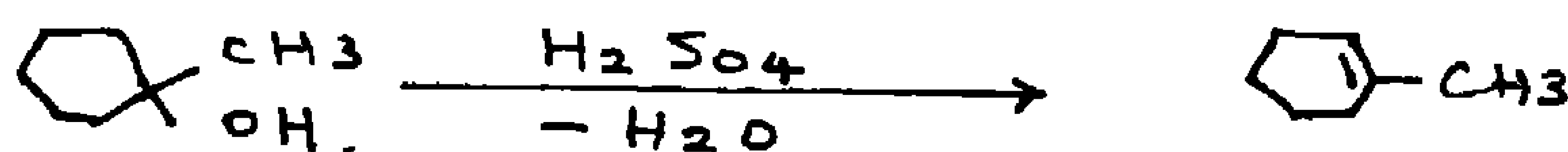
← مسارات تخليق المواد العضوية

عن تحديد مسارات التخليق Synthesis route يقوم الكيميائي بوضع الناتج من البداية ثم يختار التفاعل من خلال خطوة واحدة او عدة خطوات متتابعة باستخدم مادة

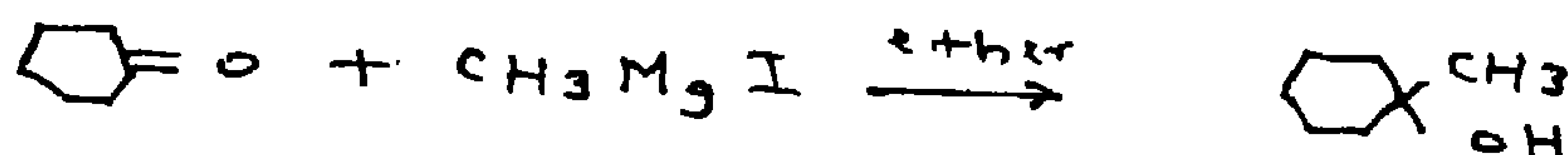
اولية او عدة مواد لبداية التفاعل وهكذا. أي ان الكيميائي يسير من الخلف للامام حتي يصل الي انسب المواد الاولية المتاحة في الاسواق وبالمواصفات المطلوبة والاسعار الرخيصة المنافسة. من الامثلة التي توضح هذا الاقتراب استنباط مسار تخليق المركب ١- ميثيل سيكلوهكسين



الكيميائي يعلم تماما ان الالكينات يمكن الحصول عليها من الكحولات بنزع الماء Dehydration وقد يوضح المسار التالي للحصول علي المركب المطلوب من كحول ١-ميثيل سيكلوهكسانول.



ولكن الكحول ١-ميثيل سيكلوهكسانول غير متوفر تجاريا مما يستدعي قيام الكيميائي بتحضيرة بسهولة بتفاعل جرينيارد بين الميثيل مغنسيوم ايوديد والسيكلوهكسانون



او من التفاعل بين السيكلوهكسانون والايودوميثان والماغنسيوم وكلها مواد متاحة في الاسواق. لذلك فان هذا التفاعل والتخليق يتم علي خطوتين وليس خطوة واحدة الاولي لتحضير المواد الاولية وهو الكحول والثانية التفاعل للحصول علي المنتج النهائي. في الغالب يكون هناك اكثر من خطوة او طريق او مسار للتخليق وكلما طال المسار كلما زادت تعقيدات عملية التخليق لذلك يتحدد الاختيار بين المسارات المختلفة تبعا للظروف العملية والسائدة في معمل او مصنع اجراء التفاعل ومنها:

١) صعوبة اجراء التفاعلات الكيميائية في هذا المصنع او المعمل بسبب عدم توفر اجهزة معينة او صعوبة توفير ظروف تفاعل خاصة مثل درجات الحرارة المنخفضة ... الخ وكذلك الحرارة المرتفعة او درجات اضاءة معينة او ظروف لاهوائية او بسبب طول زمن التفاعل حتي يمكن الحصول علي نسبة عالية من الناتج.

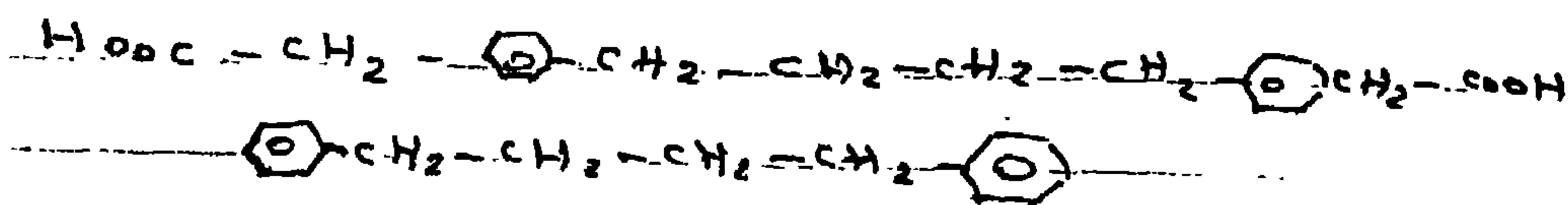
٢) صعوبة توفر المواد الوسيطة المتفاعلة وقد تكون متوفرة ولكن بدرجات نقاوة واطية لا تصلح لاجراء التفاعل او بسبب محتواها غير المرغوب من الرطوبة او او بسبب قلة ثبات هذه المواد الوسيطة تحت ظروف النقل والتخزين والتفاعل او بسبب عدم او صعوبة اذابة هذه المواد لجعلها في صورة ميسرة للتفاعل. قد تكون هذه الصعوبات مجتمعة في وسيط واحد فلا هو متوفر او ثابت او ميسر او نقي وقد تكون هناك احد هذه الصعوبات. المهم امكانية اجراء التفاعل وتذليل كل هذه العوائق والصعوبات.

٣) صعوبة فصل وتنقية المركبات الوسيطة والنواتج النهائية وهذه من اكثر المشاكل شيوعا واكثرها تعقيدا بل هي العامل المحدد في نجاح التفاعل الكيميائي وتخليق المنتج المرغوب فية بنقاوة عالية في بعض الاحيان لا يمكن بل يستحيل التغلب علي هذه الصعوبات خاصة في حالة فصل المشابهات والتي تختلف في نشاطها البيولوجي الفعال.

← انواع تفاعلات تخليق المركبات العضوية

اذا تكلمنا عن انواع تفاعلات التخليق نقول انها تقسم الي ثلاثة مراحل رئيسية تبعا للغرض منها. _المرحلة الاولي تختص بتفاعلات تكوين الهيكل الكربوني carbon skeleton_ حيث انه يتكون من وحدات صغيرة "Synthons سنيثونز" يمكن دمجها مع بعض عن طريق تفاعلات تكون روابط كربون – كربون. هذه العملية هي الاساس والفن ومكمن الخبرة ومحط الاهتمام الاكبر لتصميم مسار التخليق وتصميم التفاعل وما اذا كان من خطوة واحدة او عدة خطوات. الفكرة الاساسية للتخليق تعتمد وتتوقف علي تقسيم الهيكل الكربوني المطلوب (من الاخر) الي وحدات تخليق (سينثونز) متوفرة تجاريا ونقاوة عالية علي ان تكون متوافقة عند ربطها مع بعضها وبطريق سهل ومباشر. _المرحلة الثانية ادخال المجاميع الدالة functional groups_ مع الاخذ في

الاعتبار ان كل المواد الكيميائية البادئة او الوسيطة او الوسطية الناتجة غالبا ما تحتوي علي مجموعات دالة متماثلة او متباينة والخبرة تتمثل في اختيار المواد البادئة مع المجموعات الدالة المناسبة مع مسار التفاعل. قد يجد الكيميائي نفسة مضطرا للعمل بمادة بادئة معنية عليها مجموعات دالة غير مطلوبة وهنا يكون علية مع احدي خطوات الدمج والتفاعل التخلص منها وهذا ليس بالامر العسير ولكن سهولته تتوقف علي خبرة كيميائي التخليق. كما سبق القول فان الايدروكربونات غير نشطة بصفة عامة أي غير متفاعلة بما عليها من مجموعات دالة وهذه يجب التخلص منها او تحويلها الي المجموعات المطلوبة في المنتج النهائي في الوضع الصحيح المرغوب أي يكون لها وضع فراغي صحيح. لذلك تجدر الاشارة الي التفاعلات الخاصة بالمجموعات الدالة في مسار التخليق. *المرحلة الثالثة وهي اهم المراحل* ولو انني لا استطيع ان اقول باهمية مرحلة عن الاخري فهي منظومة متكاملة متناسقة في تتابع مدروس ومحسوب والمرحلة الثالثة هي *مرحلة الحماية* للتفاعل protection. الحماية تعني الحفاظ علي التركيب الكيميائي للمنتج النهائي كما هو ونفس الشئ للمجموعات الدالة الاخيرة بعد تحويل المواد المتفاعلة وادخال او التخلص من مجموعة او مجموعات دالة. في بعض الاحيان وتحت ظروف معينة قد يؤدي الادخال او التعديل او التخلص الي الاضرار بمجموعة او مجموعات اخري. لذلك فان الحماية قد تعني تحويلها الي مشتق اقل تاثرا بظروف التفاعل ثم ارجاعها مرة اخري الي الصورة الاصلية. هناك حماية يمكن استخدامها لحماية تركيب معين ثم ازالتها فيما بعد ويمكن الحصول عليها من خلال الاستله. هناك تفاعل willgeroot الذي يتضمن اعادة تركيب المجموعة الدالة بمعني امكانية تحقيق هجرة المجموعة الدالة من الوضع الداخلي الي نهاية السلسلة الكربونية مصحوبة بعملية اكسدة كمثال كما في المركب



تجدر الاشارة الي ان تفاعل جرينيارد يعمل علي تكوين السلسلة الكربونية المطلوبة.

كما سبق القول فان المرحلة الاولي من عملية التخليق تشمل بناء الهيكل الكربوني عن طريق تفاعلات مدروسة سهلة موثوقة في مخرجاتها لتكوين رابطة بين كربون – كربون كل من تركيب خاص مع مجموعات دالة خاصة به قد تكون متشابهة او مختلفة. الحصول علي الهيكل الكربوني الكبير من وحدات كربونية صغيرة من خلال تكوين رابطة كربون – كربون يتم عن طريقة ثلاثة اقترابات الاولي تشمل هجوم نيوكلو فيلي علي ذرة كربون مشبعة او غير مشبعة ، الاقتراب الثاني يشمل احلال الكتروفيلي في الحلقة العطرية ، الاقتراب الثالث يتمثل في تفاعلات الاضافة الحلقية وسوف تشير الي كل من هذة الاقترابات فيما يلي:

- الهجوم النيوكلوفيلي علي الكربون المشبع او غير المشبع يعتبر من اكثر التفاعلات لبناء الهيكل الكربوني انتشارا وفائدة وهو يتضمن هجوم انيون كربوني علي ذرة كربون ناقصة الالكترون. من التفاعلات المشهورة والتقليدية لاضافة ذرة او ذرتان من الكربون الي السلسلة الكربونية تفاعل الالدول، كلايسين، السيانيدات المعدنية والاستيليدات.
- الاحلال الالكتروفيلي في الحلقة العطرية حيث يمكن ان تحدث استلة او الكلة علي حلقة البنزين بواسطة تفاعل فريدل وكرافتس. في الالكلة يتفاعل هالوجين هاليد الالكيل مع البنزين في وجود عامل لمسي مثل كلوريد الالومنيوم لتكوين الكيل بنزين وهذا هو تفاعل فريدل وكرافتس وقد وجد ان الكيل البنزين الاحادي اكثر نشاطا وتفاعلية من البنزين نفسة. علي النطاق التجاري يتم اجراء عملية الالكلة بواسطة الالكين في وجود عامل لمسي حامض مثل حامض الكبريتيك او الفوسفوريك او بروميد الايدروجين او فلوريد الايدروجين. تفاعلات الاستلة تتضمن ادخال مجموعة اسيل (R-CO) علي حلقة البنزين في وجود كلوريد الالومنيوم لتعطي الكيل اريل كيتونات فيما يعرف بتفاعل فريدل وكرافتس ايضا.

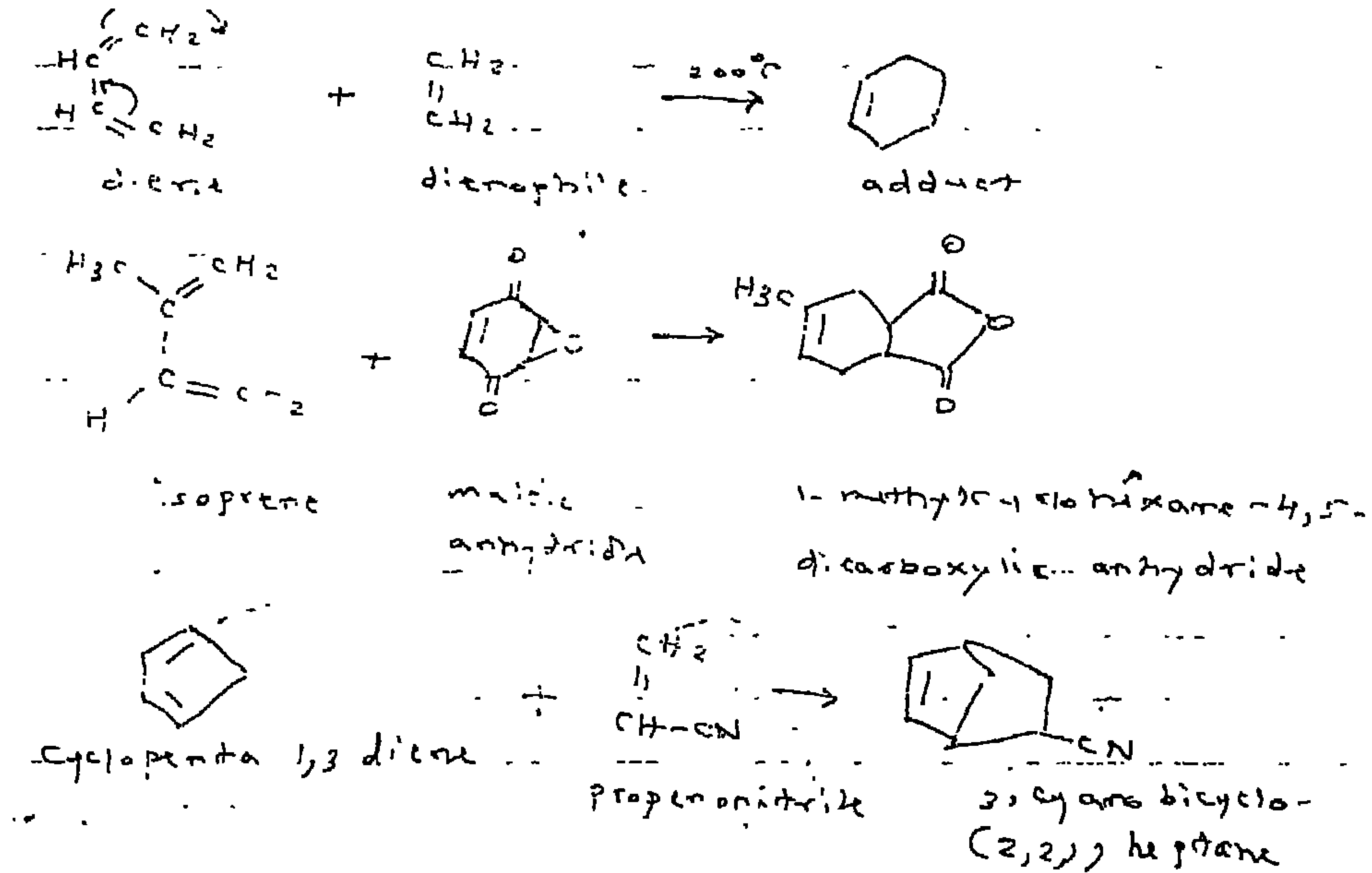
علي خلاف الالكلة فان الاستلة تقلل من نشاط حلقة البنزين. معني ذلك ان التفاعلات هذه قد تزيد او تقلل من نشاط الحلقة العطرية.

جدول (١-٥): التفاعلات النيوكلوفيلية التي تتضمن تكوين رابطة كربون - كربون

المواد المتفاعلة / موضع التفاعل	النواتج بعد التفاعل مع: $^{-}C\equiv N$ أيون السيانيد	$R-C\equiv C^{-}Na^{+}$ اسيتيلايد الصوديوم	$R-MgX$ كاشف جرينيارد	$R-C-C=O$ أيون الانوليت
• هاليدات الالكيل عند ذرة الكربون المشبع $R^{+}-X^{-}$	$R_1-C\equiv N$	$R_1-C\equiv C R$	R_1-R	$R-C(R_1)-C=O$
• اضافة الى مجموعة الكربونيل R_1-CO-R_2 $>C=O$	$R_1-C(OH)(CN)-R_2$	$R_1-C(OH)(R_2)-C\equiv C-R$	$R_1-C(OH)(R)-R_2$	$R_1-C(OH)(R_2)-C(R)-C=O$
• احلال مشتقات الكربونيل $R_1-C(=O)-X$	—	—	$R_1-C(OH)(R)-R$	$R_1-C(=O)-C(R)-C=O$
• الاضافة النيوكليوفيلية على الرابطة الثنائية $R_1-C=C-C=O$	$R_1-C(CN)-CH-C=O$	$R_1-C(C\equiv C-R)-CH-C=O$	$R-C-C=O$ / $R_1-C-CH-C=O$	—

- تفاعلات اضافة الحلقة الاروماتية Cycloaddition reaction من اهم التفاعلات حيث تمكن من الحصول علي الايدروكربونات الحلقيه من خلال اشهر تفاعل في مجال المبيدات الكلوربنية الحلقية Cyclodiene chlorinated hydrocarbon وهو تفاعل ديلز - الدر Diels-Alder مع اضافة الكربين الي الالكين. الالكينات تحدث تفاعلات اضافة ١ ، ٤ للدايين المزدوج لتعطي مشتقات سيكلوهكسين والاضافة تحدث بسهولة اكثر عندما يكون الالكين به استبدال لمجموعة ساحبة

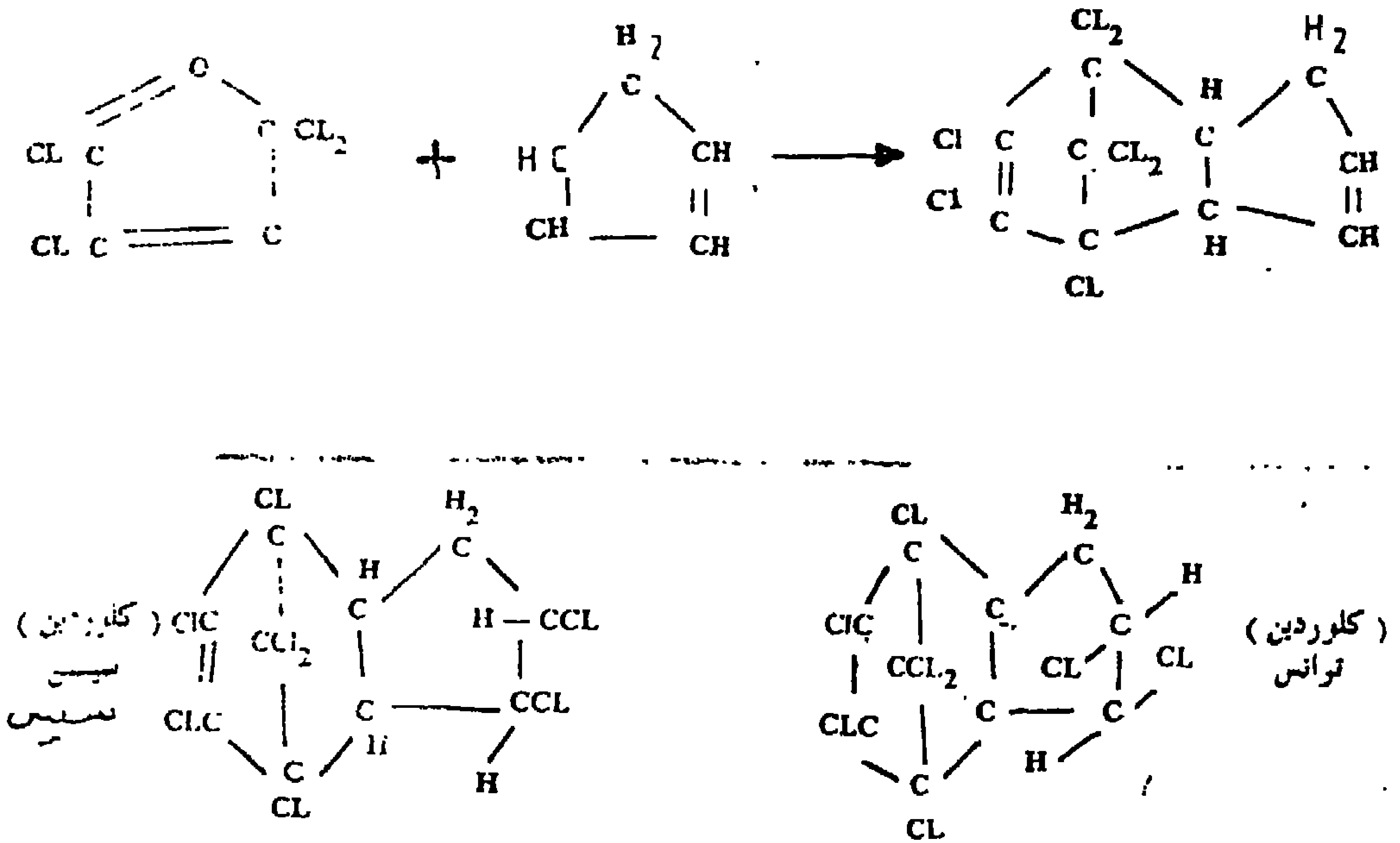
للالكترونات مثل CN, CO-R, -COOH– مرتبطة مع الرابطة الزوجية ومثل هذه المركبات تسمي داينوفيل dienophile.



اذا تكلمنا عن المبيدات الحلقية الكلورينية (السيكلودايين) نشير الي المبيدات التي شاع استخدامها في مكافحة الافات لسنوات طويلة وحققت نتائج باهرة وبعد وقت ليس بالقصير اتضح وتاكد سرطانيتها مما ادي الي ايقاف استخدامها في النهاية بعد سنوات من التعليق والاستخدام المقيد.

يعتبر الكلوردين من اوائل مركبات هذه المجموعة، والذي تم تجهيزه في البداية بواسطة Hyman ، ولكن اعلن عنه العالم Kearns وزملاوءه عام ١٩٤٥ ، ثم عرفت خواصه الابادية ضد الحشرات فيما بعد، ومرت خطوات التخليق بتفاعل الهكساكلوروسيكلوبنتاديين مع السيكلوبنتاديين بتفاعل اطلق عليه Diels-Alder كما

يلي: ويذاب المركب الناتج في رابع كلوريد الكربون، ثم يعامل بغاز الكلور حيث تتكسر الحلقة الخماسية، ثم يدخل الكلور، ونحصل علي الكلوردين: .

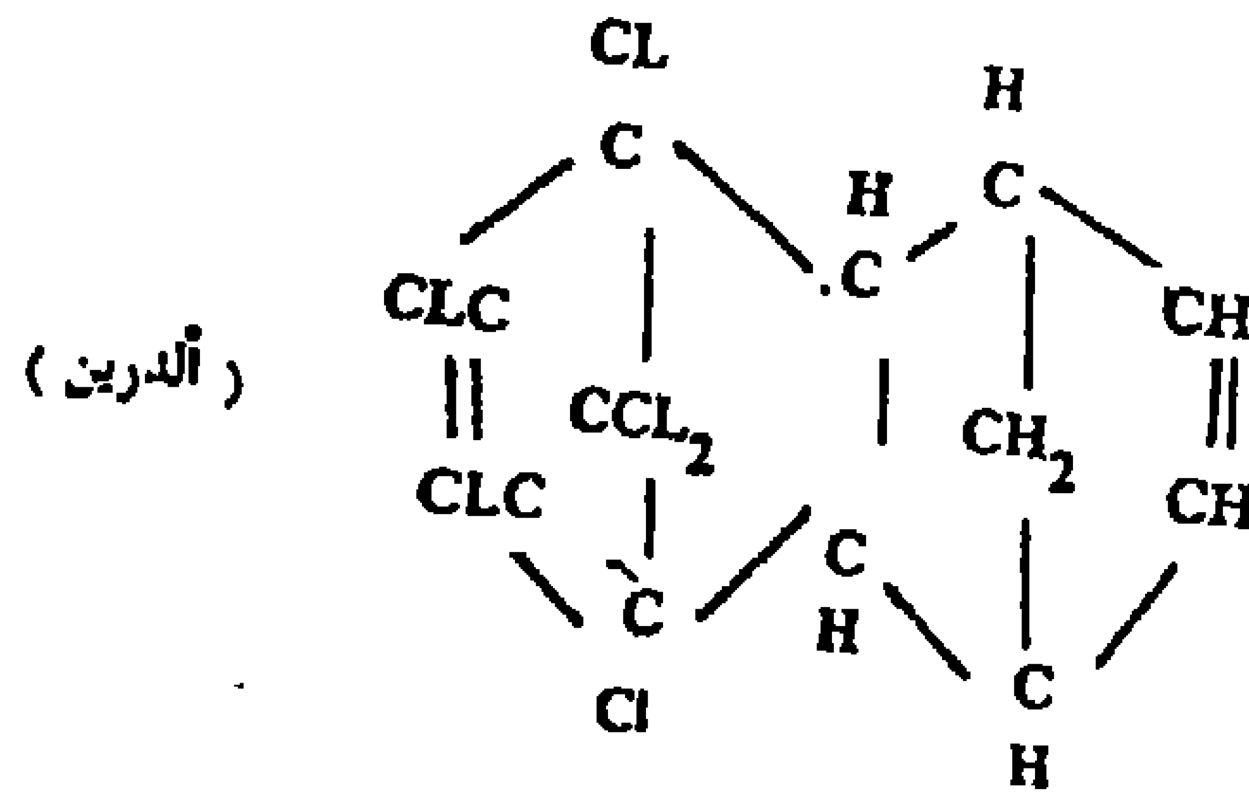


هناك مشابهات Exo, Endo ، لم يتمكن الباحث مارش من عزلهما. وبالطبع – فان احدي المشابهات شديدة السمية عن الاخري، فالجرعة النصفية القاتلة LD_{50} لبقة حشيشة اللبن ٤٧ ، ٤٥٩ علي التوالي. لقد امكن تجهيز الكلوردين علي صورة مركزات قابلة للاستحلاب، ومحاليل ومساحيق تعفير. ويتحلل الكلوردين بفعل المواد القلوية.

هناك مركب اخر يوجد في الكلوردين التجاري عند التحضير، وهو الهبتاكلور. ولقد امكن فصلة وتنقيتة من الكلوردين الخام، ويتميز هذا المركب بمقاومته للتحلل القلوي، لذا يمكن خلطة مع العديد من مبيدات الافات. وتعتبر سميته علي الثدييات اكثر

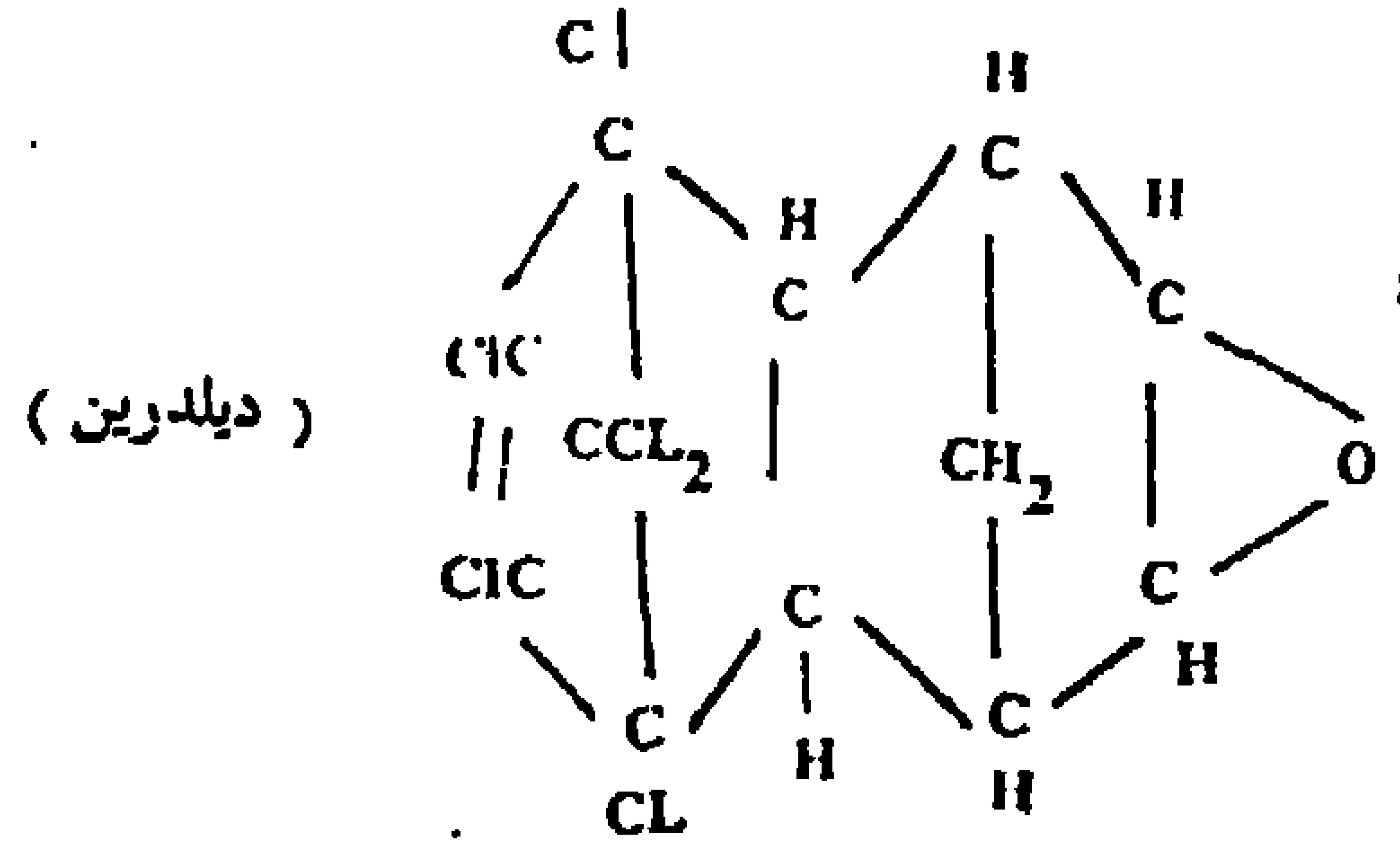
من الكلوردين (ج ق ٥٠ = ٩٠ ملليجم / كجم عن طريق الفم). هناك العديد من المركبات التي امكن فصلها من هذه التفاعلات من اهمها الهكساكلور، والذي لا يتحلل بالقلويات، وتكون فاعليته علي الحشرات اقل من الكلوردين، وكذلك مركب نوناكلور (تراي كلور ٢٣٧) الذي يتحلل بالقلويات، علاوة علي العديد من المشابهات. في عام ١٩٤٨ امكن تحضير مركب جديد هو الالدرين، ويختصر HHDN وهو احد مشتقات النفثالين. المشابهة الفعال للالدرين هو خليط (endo-exo)، وهذا المركب ثابت كيميائيا، لا يتحلل بالقلويات ولا بالاحماض، ولكنه يتفاعل مع الهالوجينات وغيرها من المواد الاخري. وتعتبر الاكسدة من اهم التفاعلات، حيث تنتج مشتقاتة الايبوكسي، ويعد مركب الديلدرين من اكثرها فعالية. ولقد ثبت الفعل الابادي الفوري القوي للالدرين. علي النقيض .. لا يتبق له اثر طويل، حيث يستمر مفعولة لمدة ثلاثة اسابيع. في نهاية ١٩٥٠ تم عزل مشابه للالدرين اطلق عليه الايزودرين ، والذي يتبع تركيبات (endo-endo). ولم يجد فرصة في التطبيق الميداني نظرا لارتفاع سميته علي الثدييات (ج ق ٥٠ علي الفئران ١٢ – ١٧ مللجم/كجم).

(ألدرين)



يختصر مركب الديلدرين برمز (HEOD)، وهو ناتج من اكسدة الالدرين كما سبق القول. وهو مركب ثابت بالرغم من وجود رابطة الايبوكسي المقاومة للتحلل في وجود الاحماض والقلويات. وهو مركب شديد السمية للعديد من الحشرات، ويعمل كسم معد وملامس في نفس الوقت، متفوقا في ذلك علي ال (د . د . ت)، والالدرين. ولا

يضر بالنباتات المعاملة اذا استخدم بالتركيزات الموصي بها، ولكنه شديد السمية علي ذوات الدم الحار. وتساوي سميته الحادة ج ق ١٠٠ مللجم/كجم.



يمتص هذا المركب عن طريق الجلد، تاركا مخلفات كبيرة علي المواد الغذائية نظرا لثباته العالي في البيئة. ولا يسمح باستخدامة في مصر لسميتة العالية.

يعتبر الاندرين مشابهة للديلدرين وهو لا يتحلل بالقلويات. بينما تعيد الاحماض ترتيب الجزئ، وتفقده كفاءته علي الحشرات، لذا يقبل المركب الخلط بالعديد من المبيدات فيما عدا تلك المركبات التي لها تاثيرات حامضية. توجد العديد من المستحضرات، مثل: المركزات القابلة للاستحلاب، والمساحيق القابلة للبلل، ومساحيق التعفير. ولا يحدث الاندرين تاثيرات ضارة علي النباتات بالتركيزات الموصي بها، وهو شديد السمية علي الثدييات (ج ق ٥٠ تتراوح من ١٠ – ٣٥ ملجم / كجم) علي الفئران، مما يستدعي عناية خاصة عند التطبيق.

← تحويل المجموعات الدالة

عند ادخال المجموعات الدالة المطلوبة في التركيب الكيميائي للمنتج المستهدف نقول انه من النادر ان تكون المجموعات الدالة الموجودة في الهيكل او الهياكل الكربونية الاولي البادئة في التفاعل هي المطلوبة في المركب النهائي. بداية عملية التخليق كما سبق القول فان تكوين الروابط الكربونية ك–ك في الهيكل الكربوني المطلوب يتضمن خطوات ذات نشاط ملحوظ لمجموعات كيميائية معينة نشطة تفاعليا. بعد تكوين الهيكل الكربوني المطلوب يجري تحويل المجموعات الموجودة بصرف

النظر عن نشاطها من عدمه الي المجموعات المرغوبة. معظم عمليات التخليق تشتمل علي تفاعلات موجبة تستهدف تحويل مجموعة او مجموعات دالة الي اخري مطلوبة. من اهم هذه التحولات مايلي:

١. تكوين الروابط الزوجية والثلاثية ويكون ذلك من خلال تفاعلات الازالة وقد يحضر الالكين ذات الروابط الزوجية من الايدروكربونات البترولية عن طريق التكسير الحراري. الطريقة الشائعة لتحضير الروابط الثلاثية هي نزع هاليدالايدروجين من الالكانات ثنائية الهالوجين بواسطة القلوي. الروابط الثلاثية عادة يمكن ان تتكون اثناء بناء الهيكل الكربوني خلال الالكاين كاربوانيون.

٢. تكوين المركبات الهالوجينية.

٣. تكوين الكحولات او الفينولات او الاثيرات.

٤. تكوين الامينات.

٥. تكوين الالدهيدات والكيتونات.

٦. تكوين مشتقات احماض الكربوكسيليك ومنها يمكن تخليق النتريلات الاليفاتية او العطرية من خلال تفاعلات الاستبدال النيوكلوفيلي ونزع الماء من الاميدات غير المستبدلة (الاليفاتية) او بتاثير سيانيد النحاسوز علي املاح الديازونيوم او التسخين الشديد لاملاح احماض السلفونيك (في حالة النتريلات العطرية).

← حماية المجموعات الدالة

عن حماية المجموعات الدالة الموجودة وضمان عدم تغييرها عند ادخال مجموعة دالة مطلوبة نقول انه يمكن تحقيق هذا المطلب الهام عن طريق:

١. اختيار جوهر كشاف يتفاعل مع المجموعة المختارة فقط دون غيرها.

٢. عن طريق حماية المجموعات المطلوب الحفاظ عليها في التركيب اثناء التفاعل.

اختيار الجواهر الكشافة المحددة من الامور الشائعة في تفاعلات الاكسدة والاختزال علي سبيل المثال وهذا من البديهيات التي يجب علي كيميائي التخليق الالمام

بها جيدا. كمثال فان اكسيد الكروميوم تؤكسد الكحولات بينما لا تؤثر علي الروابط الزوجية بينما الاوزون وفوق الاحماض العضوية تهاجم الروابط الزوجية فقط وهكذا. لذا فان الكيميائي الخبير يقوم بتجهيز خريطة توضع في معمل التخليق تجعلة يتذكر دائما هذه المفارقات والمحددات التي توضع تحت مسمي اختيارية وتخصصية التفاعلات specificity and selectivity. نفس الشئ يمكن تحقيقة باختيار العوامل المساعدة المناسبة.

الجدول (١-٢) وضح الخصائص الاختيارية للجواهر الكشافة المختزلة التي تعمل وتؤدي الوظيفة المنوطة بها في اختزال مجموعة معينه دون الاخلال او التاثير علي المجموعات الاخري.

جدول (١-٦): اختيارية الجواهر المختزلة

Substrate الوسيط	Product الناتج	H_2/cat.	Zn/H^+	Na/ETOH	$NaBH_4$	$LiALH_4$	B_2H_6
>C=C<	>CH-CH<	±	-	-	-	-	±
−C≡C−	-CH=CH-	±	-	±	-	-	±
⌬	⬡	+	-	-	-	-	-
R-X	R-H	+	-	+	-	+	-
$R-NO_2$	$R-NH_2$	+	+	+	-	+	-
R-CHO $R_1C=O-R_2$	$R-CH_2OH$ $R_1CHOH-R_2$	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +
R-COOH	$R-CH_2OH$	-	-	-	-	+	+
R-COCl	R-CHO	+	-	-	-	-	-
R-COOR'	$R-CH_2OH$	-	-	+	-	+	+
$R-CONR_2$	$R-CH_2NR_2$	-	-	-	-	+	-
R-CN	$R-CH_2-NH_2$	+	+	+	-	+	-

عن المجموعات الحامية Protecting groups نقول ان المجموعات الدالة في التركيب الكربوني الواجب حمايتها والحفاظ عليها اثناء التفاعلات الكيميائية يمكن

تحويلها الي مشتقات اخري يمكن اعادتها مرة اخري علي ما كانت علية حفاظا علي المجموعات الدالة المطلوبة. من الامثلة الواضحة امكانية حماية الكحولات بواسطة الاسيلة Acylation والتي من الشائع تحويلها الي اسيتات او بنزوات وهي ثابتة في المحاليل الحامضية ولكنها تتحلل في القواعد فيما عدا اذا تحولت الي اثيرات ومن المشتقات الهامة في هذا الخصوص تتراهيدروبيرانيل اثير وهو ثابت في القواعد سهل التحلل في الاحماض. يمكن حماية الامينات بواسطة الاسيلة مكونة اميدات مستبدلة والتي يمكن تحويلها في النهاية بواسطة الاحماض. يمكن حماية الالدهيدات والكيتونات بتحويلها الي اسيتال او كيتال ومن اكثر التحولات شيوعا تكوين اثيلين كيتال الناتجة من اثيان ١و٢-ديول والتي يمكن ازالتها بواسطة الاحماض.

← بعض نواحي واساسيات الكيمياء الفراغية

عن الكيمياء الفراغية Stereochemistry نقول ان العديد من عمليات التخليق معقدة للغاية فقد يكون الناتج المطلوب واحد من عدة مشابهات فراغية او مشابهات ضوئية او سيس او ترانس او كلاهما معا وبنسب معينه. هذا المطلب واضح وضوح الشمس الفورمونات او الجاذبات الجنسية التخليقية التي تحتوي علي مشابهات عديدة بنسب معينة اذا اختلت اختفي مع الفعل والنشاط الحيوي. نفس الشئ مع مبيدات البيرثريودز. هناك طريقتين للحصول علي المشابة المطلوب المستهدف وبالنسبة المطلوبة. الاولي تتمثل في اختيار التفاعلات المتخصصة في الشكل الفراغي بحيث تؤدي للحصول علي المشابة المطلوب كليا او جزئيا. الاقتراب الثاني يتمثل في فصل المشابة المطلوب من المشابهات الاخري من خلال الاستفادة من الاختلافات في الصفات الطبيعية والكيميائية للمشابهات. لقد تاكد ان المشابهات سيس/ترانس اسهل في الفصل من المشابهات الضوئية. كثير من تفاعلات الاضافة وتكوين الحلقات تكون متخصصة فراغيا وكمثال فان البروم يضاف في الوضع ترانس للرابطة الزوجية بينما برمنجنات البوتاسيوم تضيف ايدروكسيل في الوضع سيس. الخصائص الطبيعية للمشابهات سيس وترانس تمكن من فصلهما بسهولة.

لقد تناولت في الفصل الاول من هذا الباب الكيمياء الفراغية بتفصيل كبير وفي هذا المقام اشير باختصار الي اهمية المشابهات الفراغية وعلاقتها بالنشاط الحيوي وسوف افرد موضوعا خاصا عند الكلام عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية البيولوجية. كي اوضح المقصود بالتخصص الفراغي. التاثير الفراغي لوجود مركب كيرالي علي تكوين اخر جديد يسمي التحكم الاستراتي steric control او التحفيز غير المتماثل asymmetric induction وقد تاكد ان درجة التحكم والتخصص الناتجة عن وجود مركز يعتمد علي البعد عن موقع التفاعل فكلما ازداد قرب المركز الكيرالي من موقع التفاعل حدث زيادة في تحفيز التفاعل. كذلك يعتمد حدوث هذا التحفيز علي التركيب فكلما زاد الفرق في الحجم والقطبية بين المجموعات المتصلة بالمركز كلما زاد التاثير. من الامثلة الواضحة في هذا الخصوص تخليق مركب ٢-ايزوكسي اثيانول حيث تكمن المشكلة الرئيسية لتخليق هذا المركب في تكوين مجموعة الاثير وافضل طريق عن طريق هاليد الالكيل والكوكسيد المعدن ومن الصعوبات احتمال حدوث تفاعل جانبي مع تكوين ايون هالواثيوكسيد يمكن منعه من خلال حماية مجموعة ايدروكسيل الهالواثيانول او تكوين مجموعة الايدروكسيل بعد تكوين الاثير واذا اتبع طريقة تكوين ٢-هالواثيانول يمكن حماية الايثانول عن طريق تكوين تتراهيدروبيرنال اثير الثابتة في الوسط القلوي للكوكسيد ثم تزال بعد ذلك بالتحليل الحامضي. الا يشير ذلك الي اهمية خبرة كيميائي التخليق في الوصول الي الهدف باقصر طريق وتذليل الصعوبات ومنع حدوث التفاعلات الجانبية بقدر الامكان. هناك كيميائي اخر يفضل استخدام تفاعلات الاختزال للاسترات حيث يمكن تكوين التحولات الاولية ويعتبر هذا الطريق افضل من طريق هاليد الالكيل او الكوكسيد المعدن.

← اختزال المجموعات الدالة

من اهم طرق الاختزال للمجموعات الدالة العضوية تلك التي تستخدم فيها العوامل المساعدة الايدروجينية catalytic hydrogenation ومن اهمها مركبات النيكل ويمكن اختزال مجموعة الكربوكسيل في الاحماض العضوية الي كحولات اولي

بواسطة ليثيوم الومنيوم هيدريد ولا يمكن الحصول علي هذه النتيجة بطريقة مباشرة. في هذا المقام نشير الي ان الكحولات تعتبر الوسيط المناسب لتخليق المركبات الاليفاتية ومنها هاليدات الالكيل والالكين والالدهيدات والكيتونات والاحماض العضوية.

← تفاعلات مركبات الكبريت

حيث ان الكثير من المبيدات الحشرية والفطرية تحتوي جزئياتها علي الكبريت كان لزاما ان اشير الي تفاعلات الميركابتانات والكبريتيدات. الميركابتو او الثيول (R-SH) تعني مركبات الكبريت المشابة للكحولات بينما الثيوايثير او الالكيل سلفيد ($R-S-R_1$) تعني مركبات الكبريت المشابة للاثيرات. يمكن نزع الكبريت من الثيول او الالكيل سلفيد بعملية نزع الكبريت desulfurisation بواسطة الجوهر الكشاف الشائع rarey nickel والذي يحضر بهضم سبيكة تحتوي علي كميات متساوية من الالومنيوم ويتبقي النيكل الناعم الذي يحفظ تحت الماء او الايثانول او أي سائل اخر مناسب ولا يستخدم الايدروجين عادة. نزع الكبريت يتضمن كسر الرابطة C-S في المركب العضوي وتكوين رابطة C-H ومصدر الايدروجين في الغالب هو الايدروجين الممتص بواسطة النيكل الريري. يعتقد ان الخطوة الاولي عبارة عن امتصاص كيميائي لذرة الكبريت علي سطح العامل المساعد ثم يحدث انفكاك للرابطة C-S وتكون شقوق حرة ثم تحدث عملية الايدروجينية. في هذا السبيل يمكن نزع الكبريت من اية مركبات مثل الداي سلفيدات، الثيواميدات، السلفوكسيدات، الهيميثو اسيتيلات، الداي ثيواستيلات.

← تفاعلات تكوين الحلقات

اذا تكلمنا عن التفاعلات الحلقية نقول ان هناك اهتمام وتركيز كبيرين علي تنمية تفاعلات تخليق الحلقات. الانظمة الاحلقيه alicyclic منتشرة وشائعة في الطبيعية. كثير من تخليق الحلقات الخماسية والسداسية يؤدي الي الحصول علي الاستيريودات والتربينات ومعظمها ذات نشاط حيوي خاصة في مجال المبيدات. لقد تكونت قاعدة معلومات عن تفاعلات تكوين الحلقات منها:

١- الحلقات الثلاثية والرباعية لا تنتج بكمية كبيرة في أي تفاعل تكثيف بين الجزيئات.
٢- الحلقات الخماسية والسداسية والسباعية يمكن تحضيرها بسهولة من أي تفاعل تكثيف.
٣- ناتج تكوين الحلقات يقل بشدة عند تكوين حلقات تبلغ بها ذرات الكربون ٨ الي ١٤ ويبلغ اقل ناتج عند ذرات الكربون ١٠.
٤- يزيد الناتج مرة اخري ويصبح اكثر او اقل ثباتا عند الكربون ١٥ ، ١٦.

لقد تاكد ان ثبات الحلقات الكبيرة يفضل تكوينها ولكن معدل تكوينها يخفض بشدة والعامل المهم في هذا الانخفاض احتمالية تلاقي طرفي السلسلة عشوائيا وفي كل الحالات تكوين الحلقات يتنافس مع تفاعلات التكثيف بين الجزيئات لتكوين مواد متبلمرة. بعض التاثيرات الاضافية يجب ان تحسب عند الانتاج القليل (٢,٥). هذة الظاهرة تم تفسيرها علي اساس التداخل بين ذرات الايدروجين في السيكلو الكان. لقد تضافرت التقنيات المختلفة للتغلب علي المنافسة غير المرغوبة عن تفاعل الجزيئات مع بعضها اثناء تخليق الحلقات المتوسطة والكبيرة. النجاح الاول تحقق من خلال الانحلال الحراري للاملاح ذات المعادن ثنائية التكافؤ. هذا يحدث بسبب ان بعض تركيبات الاملاح الحلقية تتكون في مخلوط صلب وهكذا تتجمع النهايتين مع بعض. كذلك تحقق نجاح مع تكوين حلقات Thorpe التي تتضمن اضافة نيوكلوفيلية الي مجموعة سيانو. هناك معادلات لحساب معدل البلمرة ومعدل تكوين الحلقات.

* *الكشف عن التركيب الكيميائي:* من اهم مهام الكيميائي تقدير التركيب الكيميائي والصيغة البنائية للمركب الكيميائي الجديد الذي تم تخليقه بصرف النظر عن طريقة التخليق او مركب معزول من مصدر طبيعي نباتي او حيواني او ميكروبي. هذه المهمة قد تستهدف معرفة تركيب مركب موجود فعلا ومسجل محليا او مستورد من الخارج ، او تستهدف معرفة تركيب مركب جديد لم يخلق من قبل ، او معرفة تركيب مركب اكتشف بواسطة معمل اخر وكيميائي اخر وقد يكون في بلد اخر والغرض من التحليل في هذه الحالة اثبات انه متطابق مع المركب الذي اكتشف قبلا. يصاحب الكشف عن التركيب تحديد الخواص الطبيعية والكيميائية للمركب. بالطبع يقوم القائم بالتقدير بوضع

فرضيه معينة تتوقف علي مدي توفر معلومات من قبل الصانع عن التركيب وهنا يكون مطلوب منه التاكد من مطابقة المعلومات لما هو موجود فعلا في العينة. في الجانب الاخر قد لا يكون لدي الكيميائي اية معلومات علي الاطلاق وهنا يكون عليه ان يستفيد من خبرته الشخصية والفريق الذي يعمل معه والامكانيات المتاحة في المعمل. فقد يكون مظهر العينة دليلا وهاديا لوضع فرضية اقرب ما تكون للحقيقة والواقع. كل ما قد يكون متوفر لمسئول التحليل بضع ملليجرامات من مادة سائلة او صلبة او بضعة بللورات وعليه ان يتصرف في حدود هذا الواقع مع اخذه في الاعتبار احتمال قيام الصانع بارسال نفس العينة الي معمل اخر وفريق تحليل اخر وقد يكون في بلد ثاني.

في هذا الوضع وهذه الظروف يقوم مسئول التحليل بالخطوات التالية:

١-تنقية المركب حتي درجة نقاوة عالية ما امكن ثم تقدير الخواص الطبيعية مثل درجة الانصهار ونقطة الغليان والكثافة ومعامل الانكسار والذوبان في المذيبات المختلفة وكذلك جميع الاطياف للمركب النقي خاصة في طيف منطقة الاشعة تحت الحمراء وفوق البنفسجية وطيف الرنين المغناطيسي للنواه (NMR). كذلك وبسبب توفير المركب النقي يقوم الكيميائي في المعمل وهو ليس بالضرورة كيميائي التخليق باجراء اختيار مطياف الكلتة ومنه يمكن الحصول علي الوزن الجزئي بدقة متناهية.

٢-اجراء تحليل وصفي للعناصر الموجودة في المركب ثم يتبع ذلك تحليل كمي لهذه العناصر مما مع الاستعانة بالوزن الجزيئ يمكن حساب الرمز الجزيئ وهذا ما يحدث بشكل روتيني مع أي مركب او من مصدر اخر غير الاصلي.

٣-اجراء دراسة منظمة للكشف عن سلوك المركب مع مجموعة من الكواشف المعروفة عن طريق معرفة سلوك المركب مع الجواهر الكشافة ومعرفة انواع وكميات العناصر وخواص الذوبان والطيف يمكن التعرف علي نوعية المركب ولاي عائلة ينتمي كيميائيا وتحديد ما اذا كان الكان او الكين او الدهيد او استر او حامض عضوي ... الخ. في هذا المقام لابد من اجراء اختبارات تاكيدية لتحديد ما هية المركب المجهول. يبدأ التاكد بالبحث في الدراسات المرجعية عن مركب مشابة للمركب محل التناول من حيث الخواص الطبيعية والكيميائية فان هذا يشير الي احتمال تطابق المركب المجهولة معه.

للتاكد تجري اختبار تحويل للمركب المجهول بواسطة تفاعلات كيميائية الي مركب جديد يعتبر مشتق يتقهرشفهرث تجري عملية الاختبارات بنفس طريقة المركب المعروف للتاكد من التطابق. اذا لم يثبت المركب نفس الخصائص الطبيعية للمركب المجهول فيكون امام الكيميائي مهمة صعبة حيث قد يكون هذا مركب جديد مطلوب اثبات وتحديد التركيب البنائي. يمكن ان يتم ذلك من خلال التكسير للجزئ الي اجزاء والتعرف عليها وتحديد مكونات وتركيب المركب.

لا ثبات أي دليل علي التركيب نحاول تخليق المركب المجهول بطريقة لا تدع مجال للشك في تركيبة. فمثلا مركب مجهول تم تعريفة علي انه الكان اعتمادا علي النتائج السابقة. ففي التحليل الوصفي للعناصر يعطي الالكان كل الاختبارات سالبة لكل العناصر ما عدا الكربون ولا يدروجين. والحرق الكمي لتقدير كمية العناصر يوضح غياب الاكسجين والتقدير الكمي والوزن الجزيئ يعطي الرمز الجزيئ CnH_2n+2 وهذه الصيغة تكون للالكان. الالكان غير ذائب ليس فقط في الماء ولكن في المحاليل المخففة للاحماض والقواعد وفي حمض الكبريتيك المركز. والالكان (غير نشط) لايتفاعل مع اغلب الجواهر الكاشفة الكيميائية. التحليل الطيفي في المنطقة تحت الحمراء يوضح نقص او غياب اطياف الامتصاص المميزة لمجموعات الذرات المميزة للمجموعات الكيميائية الاخري مثل $C=O$ للكيتونات عند ١٧١٠ cm^{-1} . اذا كان المركب المجهول عرف علي انه الكان سيتبقي لنا النصف الثاني من المشكلة أي الكان هو؟ اعتمادا علي خواصه الطبيعية – نقطة الانصهار – الكثافة – معامل الانكسار – واكثر مصداقية من الكل التحليل الطيفي للمنطقة تحت الحمراء والتحليل الطيفي (مطياف الكتلة) ويمكن ان يعرف علي انه الكان سبق دراسته. ولكن اذا اتضح انه الكان جديد فان اثبات تركيبه يصبح عمل صعب. من التحليل الكمي والوزن الجزيئ يمكن معرفه الرمز الجزيئ. وطرق ارتباط الذرات يمكن معرفته من خلال طيف امتصاص المنطقة تحت الحمراء وطيف NMR. الدليل الاخير يتمثل في تخليق المركب المجهول بطريقة تؤدي الي تركيب خاص فقط (محدد).

ثانيا: عرض مختصر عن بعض طرق تحضير المركبات العضوية التابعة للمجموعات الكيميائية المختلفة.

← **طرق تحضير البرافينات**

تحضر الايدروجينات المكربنة بطرق يمكن اتباعها في جميع الحالات هذا علاوة علي الطرق الخاصة التي تتبع لتحضير عدد من الافراد المهمة اقتصاديا (مثل الميثان). تدعو جميع الطرق العامة الي وجود مواد اولية رخيصة الثمن، ومن السهل الحصول عليها، وذلك قبل البدء في عملية التحضير. لا شك ان اختيار الطريقة المناسبة لتحضير مركب ما تتوقف الي حد كبير علي العلاقة بين عدد ذرات الكربون في الالكان الناتج، وعددها في المادة الاولية المستعملة في التحضير، كما ان درجة نقاوة الالكان المطلوب وكميتة ذات اثر كبير في انتقاء طريقة التحضير. تتلخص الطرق العامة لتحضير البرافينات في الاتي:

(١) من هاليدات الالكيل.

(٢) من الكحولات.

(٣) من الالدهيدات والكيتونات.

(٤) من الايدروجينات المكربنة غير المشبعة.

(٥) من الاحماض الامينية.

← **البترول وتفاعلات للحصول علي المركبات العضوية:**

يتكون البترول من مخلوط من المركبات وتؤدي عملية التكرير الي فصل هذا المخلوط الي جملة اجزاء كل منها عبارة عن مخلوط من الايدروجينات المكربنة. تشمل عملية تكرير البترول فصل المخلوط الي مكوناته وعملية التفكك وعملية التنقية. تجري عملية التفكك في درجة مرتفعة من الحرارة وفي وجود العوامل اللمسية وتهدف العملية الي تحويل الايدروجينات المكربنة ذات الوزن الجزيئي المرتفع الي ايدروجينات

مكربنة بسيطة ومتطايرة. يستفاد من هذة العملية لرفع رقم الاكتان في الجاسولين. هناك تفاعلات مختلفة تستخدم للحصول علي انواع الوقود ذات رقم الاكتان العالي وهذه التفاعلات هي:

١- البلمرة

٢- الكلة

٣- التغيير البنائي للجزئ

٤- ازالة الايدروجين

٥- تكوين المركبات العطرية

هناك مواد تضاف لتحسين رقم الاكتان اهمها تترايثيل الرصاص الذي يحضر بمعاملة ايثيل مغنسيوم بروميد بكلوريد الرصاص او بمعاملة سبيكة من الصوديوم بكلوريد الايثيل في ظروف مناسبة من الحرارة والضغط.

← تحضير الاوليفينات

تحضر الاوليفينات من المركبات المشبعة وذلك باضافة الجوهر الكشاف الذي يعمل علي ازالة الماء او الحمض الهالوجيني او الهالوجين من المركب المشبع. فاذا بدئت التجربة بكحول فان تسخينة مع اكسيد الالومنيوم او مع حمض الكبريتيك المركز يؤدي الي نزع الماء من جزئ الكحول ويتبع ذلك تكوين رابطة زوجية. واذ استعملت هاليدات الالكيل احاديةالهالوجين فان اضافة محلول كحولي لايدروكسيد البوتاسيوم او الصوديوم والتسخين يؤدي الي تكوين الالكين المقابل وذلك بعد فقد الحمض الهالوجيني من جزئ هاليد الالكيل. في حالة هاليدات الالكيل ثنائية الهالوجين (حيث توجد ذرتي الهالوجين علي ذرتي كربون متجاورتين) يضاف الخارصين ويؤدي التسخين الي الحصول علي الالكين المطلوب.

← تحضير الاسيتيلينات

يتوقف تحضير الاسيتيلينات علي تفاعلات الازالة التي سبق ذكرها عند تحضير الاوليفينات. يمكن تحضير الالكاين بمعاملة هاليدات الالكيل ثنائية الهالوجين (١و٢ – او ٢و٢ – او ١و١ – او ٢٣ – .. الخ) بالبوتاسا الكاوية الكحولية ويلاحظ ان التفاعل عبارة عن ازالة جزيئين من الاحماض الهالوجينية من المشتقات ثنائية الهالوجين. وتحضر المشتقات الهالوجينية (١و١ –) بمعاملة الالدهيدات بخامس كلوريد الفسفور اما المشتقات الهالوجينية (٢و٢ – او ٣و٣ .. الخ) فتحضر بمعاملة الكيتونات بخامس كلوريد الفسفور ، وتؤدي معاملة الاوليفينات بالهالوجينات الي الحصول علي المشتقات الهالوجينية (١و٢ – او – ٢و٣ – او – ٣و٤ .. الخ).

اما المشتقات رباعية الهالوجين (١و١و٢و٢ – او ٢و٢و٣و٣ .. الخ) فتعطي عند تسخينها مع الخارصين والكحول الالكاين المطلوب. وتتفاعل المشتقات ثلاثية الهالوجين (١و١و١ –) مع الصوديوم (تفاعل ورتز الخارجي) مكونة الاسيتيلينات.

يحضر الكثير من المركبات الاسيتيلينية من الاسيتيلين الذي يحول اولا الي اسيتيليد الصوديوم ويعامل الاخير بهاليد الالكيل، او يعامل الاسيتيلين بمركب جرينيارد فيتكون اسيتيلين مغنسيوم هاليد الذي يتفاعل مع هاليد الالكيل مكونا الالكين المطلوب.

← تحضير هاليدات الالكيل

توجد عدة طرق لتحضيرهاليدات الالكيل وهي:

١- تعامل الكحولات بحمض هالوجيني (يدبر او يدي) او خامس كلوريد الفسفور بوجة عام. يمكن استعمال ثيونيل كلوريد او ثيونيل بروميد لنفس الغرض.

٢- تعامل الاوليفينات بحمض هالوجيني وتتبع الاضافة قاعدة ماركونيكوف. ويمكن توجية التفاعل للحصول علي عكس قاعدة ماركونيكوف في وجود فوق الاكاسيد.

٣- تحضير اليوديدات عادة من الكلوريدات والبروميدات بمعاملتها بيوديد الصوديوم في الاسيتون او بمعاملة مركب جرينيارد باليود.

٤- تستعمل الاحماض العضوية لتحضير هاليدات الالكيل التي تقل بذرة كربون واحدة عن الحمض المستعمل ويجري ذلك بمعاملة ملح الفضة للحمض العضوي بالبروم مثلا.

٥- معاملة البرافينات بالهالوجين مباشرة وهذه الطريقة تؤدي الي الحصول علي مخلوط من مشتقات هالوجينية مختلفة علاوة علي المشابهات البنائية.

← الطرق العامة لتحضير الكحولات احادية الايدروكسيل

توجد طرق عامة تتبع لتحضير أي كحول احادي الايدروكسيل وهناك طرق خاصة بتحضير بعض الافراد في هذة السلسلة المتجانسة. والمواد الاولية اللازمة لتحضير الكحولات هي:

أ- هاليدات الالكيل

ب-الاوليفينات

ج- الالدهيدات والكيتونات

د- الاحماض العضوية ومشتقاتها

هـ تفاعل جرينيارد

← طرق تحضير الجليكولات:

لا تختلف طرق تحضير الجليكولات بوجة عن ما سبق ذكره عند الكلام عن تحضير الكحولات احادية الايدروكسيل ويتوقف تركيب الجليكول الناتج علي المادة الاولية المستعملة:

١- من المشتقات ثنائية الهالوجين التي تحتوي علي ذرتي هالوجين معلقتين علي ذرتي كربون متجاورتين (أي ١و٢ – او ٢و٣ – .. الخ او بعبارة اخري α – – دي هالوجين) بمعاملتها بالبوتاسا الكاوية المائية او لمحلول مائي لكربونات الصوديوم او ايدروكسيد الصوديوم المائي.

٢- من الاوليفينات بمعاملتها بحمض هيبوكلوروز ثم تحليل الكلوروهيدرين الناتج تحليلا مائيا.

٣- اختزال الكيتونات بملغم المغنسيوم فيتكون بينا كول (جليكول).

٤- الابوكسيدات او اكاسيد الالكين بتحليلها مائيا في ظروف مناسبة.

٥- من الاوليفينات بمعاملتها بفوق اكسيد الايدروجين في وجود الضوء او في وجود رابع اكسيد الاوزميوم او باضافة محلول برمنجنات البوتاسيوم في درجة حرارة منخفضة.

٦- يؤدي اختزال الجليوكسال والجليكول الدهيد والميثيل جليكولات وايثيل اكسالات الي الحصول علي الجليكول.

٧- تتفاعل المركبات ثنائية الكربونيل (دي كيتون مع مركبات جرينيارد مكونة α- جليكولات.

تحضير الاحماض المشبعة احادية الكربوكسيل

تحتوي الاحماض العضوية علي المجموعة الدالة التي تعرف بالكربوكسيل (– ك أ يد) وتحضير الاحماض بالطرق التالية:

١. تتاكسد الكحولات او الالدهيدات بالعوامل المؤكسدة الي احماض.

٢. تتفاعل مركبات جرينيارد مع ثاني اكسيد الكربون وبعد التحليل المائي تتكون الاحماض.

٣. تتفاعل هاليدات الالكيل مع سيانور البوتاسيوم وتتكون النيتريلات التي تعطي عند تحليلها مائيا في وسط حامضي الحمض العضوي اما اذا اجري التحليل المائي في وسط قلوي فان الناتج هو ملح صوديوم للحمض العضوي. يلاحظ ان الحمض العضوي الناتج يزيد عن هاليد الالكيل بذرة كربون واحدة.

٤. يؤدي التحليل المائي لكل من الاسترات واندريدات الاحماض وكلوريدات الاسيل الي الحصول علي ملح الصوديوم للحمض العضوي ويعامل الاخير بحمض غير عضوي فينفرد الحمض العضوي المطلوب.

٥. عندما تتاكسد الاوليفينات (الاوزون او برمنجنات البوتاسيوم) او الجليكولات (حمض بيريوديك) تتكون الاحماض.

➥ تحضير هاليدات الاسيل

تعتبر هاليدات الاسيل من المركبات الفعالة ويلاحظ ان علاقة هاليدات الاسيل بالاحماض العضوية هي نفس العلاقة بين هاليدات الالكيل والكحولات حيث تستبدل مجموعة الايدروكسيل بذرة هالوجين.

➥ تحضير اندريدات الاحماض

يعتبر اندريد الخليك اهم افراد هذة المجموعة ويحضر كالاتي:

١- يمرر تيار من الهواء في الاستيالدهيد في ظروف مناسبة من الحرارة والضغط وفي وجود العامل المسي خلات المنجنوز.

٢- يمرر الاسيتيلين في حمض الخليك في وجود كبريتات الزئبقيك فتتكون ايثيليدين اسيتات التي تعطي عند تقطيرها اسيتيك انهدريد.

٣- يتفاعل حمض الخليك مع الكيتين مكونا اسيتيك انهدريد.

٤- تعامل خلات الصوديوم باكسي كلوريد الفسفور فيتكون اولا اسيتيل كلوريد الذي يتفاعل مع الزيادة من خلات الصوديوم مكونا ايثانويك انهدريد.

➥ تحضير المشتقات الهالوجينية للاحماض

المشتقات الهالوجينية للاحماض عبارة عن مركبات تستبدل فيها ذرة ايدروجين او اكثر بذرة هالوجين او اكثر ويحدث الاستبدال في السلسلة الكربونية. تحضر هذه المواد بطريقة هل – فولهارد – زيلنسكي. او بمعاملة المشتقات احادية الالكيل لحمض المالونيك بالبروم ثم تسخن المركبات الناتجة. يمكن تحضيرها من الاحماض الكحولية

بمعاملتها بالاحماض الهالوجينية. يستفاد من الاحماض العضوية غير المشبعة لتحضير المشتقات الهالوجينية وذلك بمعاملتها بالاحماض الهالوجينية.

← تحضير الجليسرين

يحضر الجلسرين او الجليسرول في الصناعة بمعاملة البروبين بالكلور في درجة مرتفعة من الحرارة فيتكون الليل كلوريد الذي يعامل باحدي طريقتين:

أ- يعامل الليل كلوريد بحمض هيبو كلوروز ثم يضاف للناتج الجير الصودي ثم تجري عملية التحليل المائي.

ب- يعامل الليل كلوريد بمحلول مائي من ايدروكسيد الصوديوم فيتكون كحول الليل الذي يعامل بحمض هيبو كلوروز واخيرا تجري عملية التحليل المائي للمادة الناتجة.

← تحضير اكاسيد الالكين – الهالوهيدرين

تحضر اكاسيد الالكين من الاوليفينات بمعاملتها بالاكسجين في وجود عامل لمسي او بمعاملتها بحمض هيبو كلورزز ثم ايدروكسيد الصوديوم. اما مركبات الهالوهيدرين فتحضر من الاوليفين بمعاملته اولا بفوق اكسيد الايدروجين فيتكون الجليكول الذي يتفاعل مع كمية محدودة من هاليد الايدروجين مكونا الهالوهيدرين، ويمكن اجراء التفاعل في خطوة واحدة بمعاملة الاوليفين بحمض هيبو كلوروز. ومن الطرق الهامة معاملة اكاسيد الالكين بحمض الكلوردريك. يمكن معاملة المشتق ثنائي الهالوجين (١و٢ –) بكمية محدودة من المحلول المائي لايدروكسيد الصوديوم فيتكو الهالوهيدرين.

← تحضير الاثيرات

تحضير الاثيرات من الكحولات بمعاملتها بحمض الكبريتيك المركز فتتكون كبريتات الالكيل الحامضية التي تفقد حمض الكبريتيك الالكيل الحامضية التي تفقد حمض الكبريتيك عند تسخينها مكونة الاثير. كما يمكن اتباع طريقة وليامسن وهي معاملة هاليد الالكيل بالكوكسيد الصوديوم لتكوين الاثيرات المختلطة.

← تحضير الاسترات

تحضر الاسترات غير العضوية بمعاملة الكحولات بالحمض غير العضوي او بمعاملة هاليد الالكيل بملح الفضة للحمض غير العضوي واهم هذه الاسترات ايثيل نترات وميثيل سلفات.

اما الاسترات العضوية فتحضر بمعاملة الاحماض بالكحولات (في وجود اثار من حمض غير عضوي كعامل لمسي) او بمعامل هاليد الاسيل او اندريد الحمض بالكحول المناسب كما تحضر الاسترات بمعاملة ملح الفضة للحمض العضوي بهاليد الالكيل. وتحضر ميثيل استر بمعاملة الحمض العضوي باحد المادتين ميثيل سلفات ودي ازو ميثان.

← تحضير الالدهيدات والكيتونات

١- تتاكسد الكحولات الاولي بواسطة العوامل المؤكسدة المناسبة الي الدهيدات. تعطي الكحولات الثانية كيتونات في نفس الظروف. اذا مررت ابخرة الكحول علي النحاس المسخن تفقد الكحولات الايدروجين. وتتحول الي الالدهيدات او كيتونات تبعا لنوع الكحول المستعمل. يستعمل الومنيوم تر – بيوتوكسيد لاكسدة الكحولات الثانية. تتاكسد الجليكولات بواسطة تترا اسيتات الرصاص او حمض بير يوديك الي الدهيدات او كيتونات تبعا للرمز البنائي للجليكول المستعمل. تتاكسد الاوليفينات بواسطة الاوزون.

٢- يؤدي تسخين املاح الكالسيوم للاحماض العضوية (عدا حمض الفورميك) الي تكوين الكيتونات. عند تسخين املاح الكالسيوم المذكورة مع فورمات الكالسيوم يتكون الالدهيدات. اذا سخنت ابخرة الحمض فوق اكسيد المنجنوز يتكون الكيتون اما اذا سخن مخلوط من الحمض العضوي وحمض الفورميك يتكون الالدهيدات. تعطي الاحماض ثنائية الكربوكسيل الكيتونات الحلقية.

٣- عندما تختزل هاليدات الاسيل في وجود البالاديوم وكبريتات الباريوم يتكون الالدهيدات (تفاعل روز لمند).

٤- تتحلل المشتقات ثنائية الهالوجين تحليلا مائيا وتتكون الالدهيدات او كيتونات ويتوقف ذلك علي وضع ذرات الهالوجين في الجزئ.

٥- يتفاعل الاسيتيلين مع الماء في وجود كبريتات الزئبقيك ويتكون الاسيتالدهيد ، اما المركبات الاسيتيلينية الاخري فتعطي الكيتونات.

٦- تختزل النيتريلات بواسطة كلوريد القصديروز وحمض الكلوردريك فيتكون الالدهيد هيدروكلوريد الذي يتحلل مائيا وبذلك يتكون الالدهيدات ويعرف هذا بتفاعل ستيفن.

٧- تتفاعل الاوليفينات مع اول اكسيد الكربون والايدروجين في وجود العامل اللمسي دي كوبلت اكتاكربونيل.

← الكيتين

يحضر الكيتين (الدوكيتين او كيتوكيتين) من معاملة الفا هالو هاليدات الاسيل بالبروم وهذه المربكبات شديدة التفاعل فتعطي عند معاملتها بالايثانول والماء وحمض الخليك وكلوريد الايدروجين الاستر ايثيل اسيتات وحمض الخليك واسيتيك انهدريد واسيتيل كلوريد.

← تحضير الامينات الثلاثه

تحضر الامينات الثلاثة بطريقة هوفمان التي تتلخص في معاملة هاليد الالكيل بالامونيا فيتكون مخلوط من الامينات الثلاثة ومشتق الامونيوم رباعي الالكيل. كما تتبع طريقة اخري وهي معاملة الكحولات بالأمونيا فيتكون مخلوط من الامينات الثلاثة. ويمكن فصل مخلوط الامينات بواسطة التقطير الجزئي او بالمواد الكيميائية.

← تحضير الامينات الاولي

١- اختزال النيترو برافينات بواسطة الايدروجين في وجود عامل لمسي او بواسطة ليثيوم الومنيوم هيدرويد.

٢- اختزال النيتريلات بواسطة الايدروجين النشوء او الايدروجين في وجود عامل لمسي او بواسطة ليثيوم الومونيوم هيدريد.
٣- اختزال الاميدات بالايدروجين او ليثيوم الومنيوم هيدريد.
٤- اختزال الاكسيم بواسطة الايدروجين.
٥- تعامل الاميدات بالبروم في وسط قلوي فيتكون الامين الاول الذي يحتوي علي ذرة كربون اقل من الاميد الاصلي المستعمل.
٦- تتفاعل هاليدات الاسيل مع صوديوم ازيد وبالتسخين تتكون الايسوسيانات التي تتحلل مائيل الي الامين الاول. وتتكون ازيدات الاسيل بمعاملة الهيدرازيد بحمض النيتروز.
٧- يعامل هاليد الالكيل بالملح بوتاسيوم فثاليميد فتتكون مادة تعطي عند تحليلها مائيا الامين الاول.
٨- تتفاعل مربكات جرينيارد مع الكلورامين وتتكون الامينات الاولي.
٩- يعطي الكيتوكسيم عند معاملته بخامس كلوريد الفسفور احد المشتقات الاستبدالية للاميدات التي تتحلل مائيا مكونة الامين الاول.
١٠-اختزال الالدهيدات والكيتونات بالايدروجين في وجود الامونيا في ظروف مناسبة.

← تحضير الامينات الثانية

١- اختزال الايسونيتريلات بواسطة الايدروجين.

٢- تسخين الامينات الاولي مع هاليدات الالكيل (كمية محدودة).

٣- التحليل المائي للمواد الناتجة من تفاعل سياناميد الكلسيوم مع هاليدات الالكيل.

٤- اختزال الالدهيدات والكيتونات في وجود الامين الاول.

← تحضير الامينات الثالثة

١) تسخن الامينات الثانية مع هاليدات الالكيل.

٢) اختزال الالدهيدات والكيتونات في وجود الايدروجين والامينات الثانية.

↩ تحضير مشتقات الامونيوم رباعية الالكيل

١- معاملة الامينات الثالثة بهاليد الالكيل فيتكون تترا الكيل امونيوم هاليد.

٢- تتفاعل تترا الكيل امونيوم هاليد مع ايدروكسيد البوتاسيوم او اكسيد الفضة فيتكون تترا الكيل امونيا هيدروكسيد.

↩ تحضير الاميدات

تحضر الاميدات بمعاملة هاليد الاسيل او اندريد الحمض او الاستر بالامونيا ، كما ان تسخين املاح الإمونيوم يعطي الاميدات. وتتكون الاميدات عند تحليل النيتريلات تحليلا مائيا جزئيا.

↩ تحضير الايميدات

يعتبر المركب سكسينيميد اهم المواد التابعة لهذا القسم. ويحضر بتسخين سكسيناميد. ويتحلل السكسينيميد تحليلا مائيا مكونا حمض سكسيناميك. ويتفاعل السيكسينيميد مع البروم في درجة منخفضة من الحرارة مكونا ن – بروموسكسينيميد الذي يعتبر من المواد الفعالة المهمة لانها تستعمل في ادخال ذرة البروم في الموضع الالليلي (أي بالاستبدال) وذلك في المركبات الاوليفينية.

↩ تحضير النيتريلات

تحضر النيتريلات من الاميدات بتسخينها مع خامس اكسيد الفسفور وثيونيل كلوريد – وتؤدي معاملة الالدوكسيم باسيتيك انهيدريد او ثيونيل كلوريد الي تكوين النيتريل – وتحول املاح الامونيوم والاميدات عند تسخينها الي النيتريلات – وتحضر النيتريلات ايضا بمعاملة هاليدات الالكيل بسيانيد البوتاسيوم او عند معاملة بوتاسيوم الكيل سلفات بسيانيد البوتاسيوم.

↩ **تحضير الايسونيتريلات**

تحضر الايسوسيانيدات بمعاملة يوديدات الالكيل بسيانيد الفضة ، كما تنتج الايسونيتريلات (الكربيلامينات) عند تسخين الامينات الاولي والكلوروفورم في وجود ايدروكسيد البوتاسيوم.

↩ **تحضير النيتروبرافينات**

تحضر النيتروبرافينات بمعاملة هاليد الالكيل بنيتريت الفضة او بمعاملة المشتقات الالفا هالوجينية للاحماض العضوية بنيتريت الصوديوم ثم تسخين الحمض الناتج ويكون النيتروبرافين الناتج محتويا علي ذرة كربون اقل من الحمض العضوي المستعمل.

↩ **تحضير اليوريا**

تحضر اليوريا بمعاملة كل من الفوسجين (كربونيل كلوريد) وكربونات الايثيل وايثيل كلور وفورمات بالنشادر. وتحضر صناعيا بالتحليل المائي للسياناميد الكالسيوم.

↩ **تحضير الميركابتن (الثيول)**

تحضر هذه المركبات بتسخين هاليدات الالكيل مع كبريتور البوتاسيوم الحامضي، او بتسخين الكيل سلفات مع كبريتور البوتاسيوم الحامضي. ويؤدي تسخين الكحولات مع خامس كبريتور الفوسفور الي تكوين الميركابتن.

↩ **تحضير كبريتيد الالكيل (ثيواثير)**

تحضر بتسخين هاليدات الالكيل مع كبريتور البوتاسيوم او الميركابتيد وينتج عن تسخين بوتاسيوم الكيل سلفات مع كبريتور البوتاسيوم تكوين ثيواثير.

↩ **تحضبير الكيل دي سلفيد**

تتاكسد الثيواثيرات اولا الي سلفوكسيد ثم الي سلفون، يتفاعل الثيوايثر مع البروم بالاضافة كما تتفاعل مع هاليد الالكيل مكونة املاح السلفونيوم.

↩ تحضير ثيواميدات

يحضر من الاميدات بمعاملة بخامس كبريتور الفسفور او بمعاملة النيتريل بكبريتور الايدروجين في وجود الامونيا. تتحلل الثيو اميدات بواسطة الاحماض وتتكون الاحماض العضوية وكبريتور الايدروجين.

تحضير حمض الكان سلفونيك

تحضر هذه المواد باكسدة الميركابتن بواسطة حمض النيتريك المركز ، تتفاعل احماض السلفونيك مع ثيونيل كلوريد ويتكون سلفونيل كلوريد الذي يتفاعل مع الكحولات والامونيا والامينات. تؤدي معاملة هاليد الالكيل بكبريتيت الصوديوم الي تكوين ملح الصوديوم للالكان سلفونيك.

تحضير ثيويوريا

تحضر بتسخين ثيوسيانات الامونيوم. تتحلل الثيويوريا بواسطة القلويات كما تتاكسد بواسطة برمنجنات البوتاسيوم وتكون اليوريا. تتحدد الثيويوريا مع هاليدات الالكيل ويتكون ملح الكيل ثيويورونيوم.

ثالثا: التحليل الكيميائي للمركبات العضوية الجديدة او المقلدة

بعد ان عانيت في الفصل الثاني من هذا الباب في الالمام بطرق واقترابات الكيمياء التخليقية كما في مقرر الدراسات العليا لنفس الموضوع بقسم الكيمياء العضوية بكلية الزراعة جامعة عين شمس للزملاء الافضل وجدت ضالتي في كتاب الكيمياء العضوية لاستاذي العظيم رحمة الله رحمة واسعة أ.د. فتحي عبد الحافظ وقلت لا حرج في العلم فهو الاستاذ العالم الذي ترك لنا علم ينتفع به. لذلك أفرد جزئية طرق التحليل للمركبات العضوية في هذا الفصل من هذا المرجع النادر مع شئ من الاختصار لانه اساسيات يجب ان تكون في متناول كل من يعمل في مجال الكيمياء العضوية العامة والتخليقية والبحث الجنائي ومعامل اختبارات الجودة وغيرها سواء مع المبيدات او الادوية والكيميائيات الاخري....

من المعروف والثابت اهمية التحليل الكيميائي للمركبات العضوية في تمييز ومعرفة تركيب المركبات الجديدة من التخليق لتحديد الرمز الكيميائي والتركيب البنائي. توجد ستة عمليات او مراحل متتابعة واجبة الاجراء كخدمة كاملة متكاملة لتحقيق هدف واغراض التحليل وهي: التنقية، التحليل الوصفي، التحليل الكمي، الرمز الاولي والرمز الجزئي، تقدير الوزن الجزيئ ثم تحديد المجموعات الدالة. في هذا المقام سوف اشير باختصار شديد الي كل من هذه المراحل:

← ***التنقية purification***: حيث ان معظم المركبات العضوية عادة توجد في صورة غير نقية سواء كانت من المصادر الطبيعية او تلك التي تحضر في المعمل. لا شك ان اولي العمليات التي يجب القيام بها هو التخلص من الشوائب المختلفة التي تلوث المادة العضوية لكي يمكن الحصول علي الاخير في حالة نقية. بعد التاكد من النقاوه يمكن البدأ في مرحلة التحليل الوصفي لتحديد مكونات المركب العضوي محل الدراسة ثم التحليل الكمي لتقدير كل مكون وتحديد النسبة المئوية لكل منها. توجد طرق متعددة تمكن من تنقية المركب والتخلص من الشوائب من اهمها التبلور

باستخدام المذيبات المختلفة ، التقطير تحت الضغط العادي او المنخفض ، التقطير في بخار الماء واخيرا التسامي. اختيار أي من هذه الطرق يتوقف علي خبرة القائم بالعملية وطبيعية المادة تحت التنقية. يجري التبلور مع المواد الصلبة والتقطير مع المواد السائلة اما التسامي يجري في حالة المواد التي تتحول من الحالة الصلبة الي الحالة الغازية دون المرور علي الحالة السائلة. للتاكد من نقاوة المادة العضوية من الناحية الكيميائية وهو الموضوع الذي فرض نفسة علي كل المتعاملين مع المبيدات سواء تلك التي تنتج محليا او تجهز محليا او تستورد من الشركات الاصلية صاحبة المركب او من مصادر غير اصلية والتي اطلقت عليها اسماء وافدة علينا مثل المركبات العامة generic او تلك التي يطلب المتعاملين معها اختصار مدة التسجيل تحت مسمي Fast track registration او التي يطالب اصحابها بمعاملة مركباتهم علي نسق معاملة المركبات الاصلية "المعاملة بالمثل Me - too" حيث يقولون انها متطابقة تماما من حيث التركيب والمواصفات مع المركبات الاصلية علاوة علي الفرق الكبير في اسعار هذه المركبات المقلدة او المنسوخة او العامة او سريعة التسجيل بالمقارنة بالمركبات الاصلية. لقد قلت في مواضع سابقة وفي كتاب صدر عن هذا الموضوع انه لا غضاضة في التعامل مع هذه المركبات بشرط ان تكون متطابقة identical في التركيب والمواصفات الطبيعية أي تكون علي درجة عالية من النقاوة. لذلك فانه لتحديد ومطابقة النقاوة تجري اختبارات اطلقت عليها اختبارات البصمة للمركب Fingerprint وهي تلك التي تكون ثابتة ومميزة للمركب العضوي ولا تتغير. من اهم هذه الاختبارات تعيين *نقطة الانصهار* في حالة المواد الصلبة او نقطة الغليان في حالة المواد السائلة وكذلك الكثافة النسبية ومعامل الانكسار والذوبانية في المذيبات المختلفة.

← بعد ذلك ياتي ***مرحلة التحليل الوصفي*** والتي تستهدف الكشف عن مكونات المركب العضوي من العناصر الداخلة في تركيب المركب مثل الكربون والايدروجين اللذان يمكن الكشف عن وجودهما بتسخين المادة العضوية مع اكسيد

النحاسيك الجاف مما يؤدي الي اكسدة الكربون ويتكون ثاني اكسيد الكربون الذي يعطي عند امرارة في ايدروكسيد الباريوم او ايدروكسيد الكالسيوم راسبا من كربونات الباريوم او كربونات الكالسيوم. الكشف عن العناصر الاخري يتطلب تحويلها الي ايونات لذلك يجب ان يكون مسئول التحليل الوصفي ملما باساسيات تحويل المركبات العضوية الي الصورة الايونية كما في حالة تسخين المركب العضوي مع فلز الصوديوم مما يؤدي الي تحويل عناصر الكبريت والازوت والكلور والبروم واليود الي املاح الصوديوم الايونية التي تذوب في الماء بما يمكن من الكشف عن الايونات وصفيا بالطرق الاتية:

١- مع الازوت يستخدم اختبار لا سيني للكشف عن ايون السيانيد (ك ن$^-$) وهو اختبار غير قاطع. هناك اختبار ثاني يتمثل في معاملة المحلول المرشح الناتج من اختبار الصوديوم مع حمض الخليك واضافة محلول البنزيدين ثم كبريتات النحاسيك فيتكون لون ازرق او راسب يدل علي وجود الازوت. الاختبار الثالث معامله جزء من الراشح السابق مع المادة العضوية بقليل من محلول كبريتوز الامونيوم الاصفر ثم التسخين فيتكون لون احمر دموي بعد اضافة كلوريد الحديديك. هناك طريقة رابعة تسمي طريقة دوماس.

٢- يمكن الكشف عن الكبريت في المحلول المترشح الناتج من تفاعل المادة العضوية مع الصوديوم والذي يحتوي علي ايون الكبريتيد والذي يكشف عنه باضافة قليل من حمض الخليك ثم نقطر من محلول نيتروبروسيد الصوديوم حيث يتكون لون ازرق بنفسجي. يمكن اجراء اختبار اخر باضافة محلول خلات الرصاص التي تعطي لون بني مسود او تعامل المادة العضوية بحمض النتريك المركز ثم التسخين واضافة كلوريد الباريوم فيتكون راسب ابيض.

٣- الكشف عن الهالوجينات من الامور الهامة جدا في المركبات العضوية خاصة المبيدات. للكشف عن ايون الكلوريد يضاف نترات الفضة فيتكون راسب لا يذوب في الاحماض المخففة ولكن يذوب في ايدروكسيد الامونيوم. اذا كان العمل يجري

علي المحلول الناتج من اختبار الصوديوم يجري الاختبار بعد اضافة حامض النتريك حيث الراسب يكون ابيض مع الكلوريد واصفر فاتح مع البروميد واصفر غامق مع اليوديد. قديحتوي المركب العضوي علي عناصر الازوت والكبريت والكلور او الهالوجينات الاخري لذلك يجب فصل والتخلص من الهالوجينات غير المطلوبة والاقتصار علي هالوجين واحد وهكذا. كمثال يجب التخلص من الكبريتوز والسيانور قبل اجراء اختبار الكشف عن الكلوريدات وهكذا. من الاختبارات السريعية للكشف عن الهالوجينات الموجودة في المركب العضوي اختبار Beilstein حيث يتم تسخين سلك من النحاس في المنطقة الزرقاء من لهب بنزن ثم يبرد السلك ويغمس في المادة العضوية ثم يعاد التسخين مرة اخري فيظهر اللون الاخضر. من عيوب هذا الاختبار ان بعض المواد تعطي لون اخضر بالرغم من خلوها من الهالوجينات. هناك طريقة تسخين المادة العضوية مع اكسيد الكالسيوم لدرجة مرتفعة ثم توضع في قليل من الماء ثم يضاف نترات الفضة بعد اضافة حامض النتريك.

٤- الكشف عن الفوسفور عن طريق تسخين المادة العضوية مع كربونات الصوديوم ونترات البوتاسيوم حيث يتاكسد الفوسفور الي فوسفات ثم يضاف محلول موليبيدات الامونيوم وحمض النتريك والتسخين حيث يظهر راسب اصفر من فوسفو موليبيدات الامونيوم.

٥- الكشف عن الفلزات يتضمن التسخين التحويل الي اكاسيد الفلزات التي يكشف عنها روتينيا.

٦- لا يجري الكشف عن الاكسجين ويقتصر الامر علي استنتاج وجود هذا العنصر من الخواص الكيميائية للمركب العضوي.

← ***التحليل الكمي للمركب العضوي:*** بعد ان يتم اجراء التحليل الوصفي ومعرفة العناصر المختلفة المكونة للمركب العضوي يصبح من الضروري تقرير كمية كل عنصر حتي يمكن استنتاج الرمز الكيميائي الاولي في البداية وهو empirical

formula. لن اتناول طرق التحليل الكمي بالتفصيل ولكن بالاشارة فقط ومن يريد الطريقة كاملة لاي عنصر الرجوع الي المراجع الخاصة بهذا الموضوع وهي كثيرة وعلي راسها كتاب الكيمياء العضوية للاستاذ الدكتور/ فتحي عبد الحافظ رحمه الله. يجري التقدير الكمي للكربون والايدروجين في تجربة واحدة تعتمد علي اكسدة وزن معلوم من المادة العضوية حيث يتحول الايدروجين الي الماء ويتاكسد الكربون الي ثاني اكسيد الكربون وبمعرفة وزن كل من الماء وثاني اكسيد الكربون يمكن حساب النسبة المئوية لكل من الكربون والايدروجين في المادة العضوية تستخدم انبوبة زجاجية من نوع خاص مع هذا التقدير. هناك طرق كثيرة لتقدير الازوت في المركبات العضوية من اهمها كلداهل حيث تسخن المركب مع حمض الكبريتيك المركز فيحول الازوت الي كبريتات الامونيوم ولا تنجح هذه الطريقة مع جميع المركبات النتروجينية ويمكن التغلب علي هذه المشكلة باختزالها اولا ثم اجراء عملية الهضم. توجد طريقة دوماس والتي تعتمد علي اكسدة المادة العضوية النتروجينية بواسطة اكسيد النحاس ثم قياس حجم الازوت الناتج. يمكن تقدير الهالوجينات كميا بطرق مختلفة مثل طريقة كاريوس حيث يعامل المركب العضوي بحمض النتريك المدخن في وجود نترات الفضة ثم تسخن الانبوبة وتكسر ويوزن راسب هاليد الفضة. هناك طريقة اخري يتم فيها تسخين المادة العضوية المحتوية علي الكلور مع فوق اكسيد الصوديوم ويقدر الكلور بمعادلته بمحلول نترات الفضة كذلك تستعمل طريقة كاريوس للتقدير الكمي للكبريت ويمكن استخدام الطريقة التي ذكرت مع الهالوجينات. يقدر الفوسفور كميا بتسخين المادة العضوية مع مخلوط الانصهار فيتحول الفوسفور الي فوسفات يقدر كميا بالترسيب في صورة فوسفات الماغنسيوم والامونيوم. تستخدم طريقة كاريوس للتقدير الكمي للزرنيخ بتحويل الزرنيخ الي حمض الزرنيخيك الذي يقدر بالترسيب في صورة زرنيخات المغنسيوم والامونيوم. يقدر الاكسجين بطريقة غير مباشرة.

← *الرمز الاولي والبنائي*: لقد سبق القول بان التحليل الوصفي يشير الي العناصر الداخلية في تركيب المركب العضوي بينما التحليل الكمي يبين النسبة المئوية لكل من هذة العناصر. تستخدم هذه المعلومات في حساب الرمز الاولي للمادة العضوية. تقدر كمية كل عنصر بالجرام ذرة بقسمة النسبة المئوية الوزنية لكل عنصر علي وزنة الذري ثم تنسب الارقام الناتجة الي اصغرها. الرمز الجزيئ يدل علي العدد الفعلي من ذرات كل عنصر موجود في جزئ المركب العضوي يمكن معرفه الرمز الجزيئ بعد تقدير الوزن الجزيئي للمركب ثم قسمة هذا الوزن علي مجموع الاوزان الذرية للرمز الاولي وبضرب الناتج في الرمز الاولي ينتج الرمز الجزيئي. لذلك فان الرمز الجزيئي molecular formula اما ان يكون مساويا للرمز الاولي او احد مضاعفاتة البسيطة. يتم تقدير الوزن الجزيئي بالطرق الطبيعية والكيميائية. من الطرق الطبيعية الكثافة البخارية وارتفاع نقطة الغليان وانخفاض نقطة التجمد وكذلك معدل الانتشار ولزوجة المحاليل والضغط الاسموزي. من الطرق الكيميائية تشمل تقدير الاوزان الجزيئية للاحماض العضوية (املاح الفضة) والقواعد العضوية (مثل الكلوروبلاتنيات) وطريقة الاقتراب في حالة المركبات الغازية مثل الايدروجينات المكربنة.

بالنسبة لتقدير الكثافة البخارية تستعمل طريقة فكتور ماير وطريقة دوماس لتقدير الوزن الجزيئ للمركبات العضوية السائلة والتي تتطاير بسهولة حيث تتوقف هذه الطرق علي تقدير الكثافة البخارية حيث يمكن حساب الوزن الجزيئي من المعادلة.

$$\frac{\text{وزن الغاز}}{\text{حجم الغاز}} = \text{كثافة الغاز} = \frac{\text{الضغط} \times \text{الوزن الجزيئي}}{\text{ثابت الغازات} \times \text{درجة الحرارة المطلقة}}$$

مع تقدير الارتفاع في نقطة الغليان عند اذابة مادة متطايرة في سائل فان الضغط البخاري للسائل في حالة المحلول يقل عنه في حالة السائل النقي ومن ثم يحدث ارتفاع نقطة غليان المذيب ومنه يمكن حساب الوزن الجزيئي:

الوزن الجزيئي = وزن المذاب × ثابت الارتفاع الجزيئي × ١٠٠

الارتفاع في نقطة الغليان × وزن المذيب

يقدر الانخفاض في نقطة التجميد بطريقة بكمان ومنها يحسب الوزن الجزيئي

الوزن الجزيئي = وزن المذاب × ثابت الانخفاض الجزئيئ × ١٠٠

الانخفاض في نقطة التجمد × وزن المذيب

بالنسبة للطرق الكيميائية (الاحماض العضوية) تستهدف معرفة قاعدية الحمض او معرفة عدد المجموعات الكربوكيسيلية في الحمض العضوي حتي يمكن تقدير الوزن الجزئي. يجري ذلك بتحليل ملح الفضة للحمض العضوي لانه لا يذوب في الماء ومن ثم يسهل تحضيره. بالنسبة للقواعد العضوية تتحد مع حمض الكلوروبلاتينيك مكونه املاح بلاتينوكلوريدات او كلوروبلاتينات لا تذوب في الماء ولا تحتوي علي ماء تبلور ويؤدي احتراقها الي تكوين معدل البلاتينيوم.

الباب الثاني

الاقترابات المتبعة لاكتشاف مبيدات كيميائية مقبولة بيئيا

الباب الثاني
الاقترابات المتبعة لاكتشاف مبيدات كيميائية مقبولة بيئيا

أولا: الكشف عن مبيدات قابلة للانهيار الحيوي وملامح تطوير الصناعة

الحصول علي مركبات فعالة بيولوجيا من النباتات ليس بالاقتراب الجديد فهو قديم قدم عمر البشرية حيث كانت تجري ممارسات تطبيقية بشكل عفوي حيث كان يتم جمع زهور الكريزانثيم علي سبيل المثال وتجفف وتطحن وتلقي في المجاري المائية كي تقتل الاسماك او تحدث لها غيبوبة ثم تصبح سهلة المنال للصيد. من قال لفلاحي مصر بخلط الحبوب بالحلبة درءا للاصابة بحشرات المخازن الي غير ذلك من الامثلة العديدة في كل مكان.

عندما اتضحت حقيقة احتواء النباتات على مواد فعالة بيولوجيا ذات فائدة كبيرة فى السيطرة على الآفات وحماية النباتات وتقليل الفاقد أثناء الزراعة وما بعد الحصاد اتجهت الاقترابات منأى مختلف تماما يعتمد على البحث والتطوير فى سبيل الحصول على هذه المواد وتعريفها وتخليقها للتغلب وتفادى العيوب العديدة خاصة سرعة الانهيار الضوئى والحرارى وضآلة محتوى النباتات منها (١ – ٣%) اللهم إلا فى حالات خاصة مثل البذور الزيتية والنباتات العطرية والطبية. لذلك كان لزاما أن أتناول باختصار بعض ملامح صناعة الكيميائيات الزراعية. لقد برزت على العامة العديد من الأقاويل والتساؤلات من أهمها وأخطرها ما يتنبأ بنهاية عصر المبيدات المخلقة وبزوغ فجر المركبات الطبيعية. مع هذه التنبؤات برز أيضا القول الفصل فى أن المبيدات سوف تستمر فى منظومة السيطرة على الآفات ولكن بأسلوب مرشد يضعها فى المكان المناسب والتوقيت المناسب. هذا معناه استمرار هذه الصناعة العريقة باستثمارات ضخمة مع تطوير كبير. التساؤل اللاحق يقول أليست المركبات الطبيعية فى حاجة الى

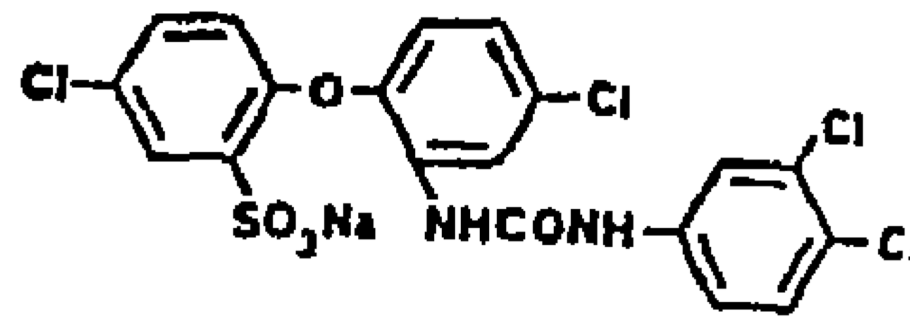
صناعة وتصنيع وتجهيز على غرار ما يحدث الآن مع الكيميائيات المخلقة والكيمياء التخليقية ؟

✍ استعراض تاريخى عن تطور صناعة المبيدات

معظم المبيدات تنتج فى الدول الصناعية بسبب ضخامة وخطورة هذا النوع من. الاستثمار. لقد سبق القول أن الحصول على مبيد جديد يستغرق من ٧ – ١٠ سنوات بحث وتطوير باحتمالية ١ : ٣٠,٠٠٠ وتكلفة تتعدى ٢٠٠ مليون دولار. الآن وبعد ظهور تقليعة المركبات "أنا أيضا أو المعاملة بالمثل Me too " بدأت بعض المصانع في تخليق مركبات معروفة من خلال تقنيات صينية أو هندية فى عملية وتقليد الإنجازات التى حققتها الشركات الأصلية مكتشفة المركبات وصاحبة الحق فى كل ما يتعلق بها سواء البيانات والدراسات والملكية والاتجار. الشركات والمصانع المقلدة لم تستثمر مليما واحدا فى إجراء أية دراسات أو بحوث فى اتجاه التخليق أو التجريب أو التجهيز أو الدراسات البيئية فكل شيء مزيف ومقلد وإنما البضاعة رخيصة التكاليف تحمل بين طياتها العذاب بسبب ما تحتويه من شوائب وهى كيميائيات ضارة على الصحة والبيئة بكل المقاييس والمعايير المتعارف عليها .

لقد كانت الحقبة الزمنية بداية من السبعينيات تمثل فترة ازدهار التعامل بالمبيدات والاعتماد على المكافحة الكيميائية فى السيطرة على الآفات الزراعية وتلك التى لها علاقة بالصحة العامة. تشير الإحصائيات الى أنه فى عام ١٩٧٠ كانت الولايات المتحدة الأمريكية تستهلك ٤٥% من إجمالى إنتاج العالم من المبيدات يليها أوربا الغربية ٢٣؟ ثم أوربا الشرقية آنذاك ١٣ ؟ واليابان ٨% فى مقابل ٧% لكل الدول النامية. تشير إحصائيات عام ١٩٩٥ أن إجمالى الاستخدامات السنوية للمبيدات وصلت الى ٢,٥ مليون طن مترى باستثمار حوالى ٢٦ بليون دولار أمريكى. فى إفريقيا والدول النامية وآسيا تستهلك حوالى ٠,٤ مليون طن أى أقل من الولايات المتحدة بولاياتها الواحد والخمسين بما يعادل١٦% أما إفريقيا فقط تستهلك ٤% فقط من جملة الاستهلاك العالمى.

منذ وقت بعيد استخدم الإنسان الوسائل النباتية الزراعية والميكانيكية فى مجابهة الآفات الحشرية التى كانت تضر بمزروعاته ومصادر غذاؤه وملبسه. لقد بدأت حقبة استخدام المركبات العضوية المخلقة فى مكافحة الحشرات فى ألمانيا عام ١٨٩٢ بإدخال المركب ملح البوتاسيوم لمركب دانيترو- أورثوركريزول (Haller، ١٩٧٢). فى بداية ١٩٣٠ تم تسويق العديد من الثيوثيانات العضوية فى أمريكا كمبيدات حشرية منزلية ولأغراض مكافحة الحشرات فى الحيوانات والطيور البرية. مع بداية الكشف عن صفات المبيد الحشرى المعجزة الددت عام ١٩٣٩ بواسطة العالم بول ميلر فى معامل شركة جايجى بسويسرا بدأت حقبة التخليق العضوى الحديث للمبيدات الحشرية العضوية بقوة . بدأت عجلة تخليق المبيدات العضوية بقوة وتخطيط بعد الحرب العالمية الثانية من خلال محاكاة التراكيب الكيميائية لمركبات جارية ومستخدمة فى الأسواق. فى عام ١٩٣٨ قام علماء شركة جايجى باكتشاف الميتين Mitin-ff وهو واقى من العته لأنه سام ضد الحشرات التى تأكل الكيراتين.



شكل (٢-١): المركب الكيميائى المضاد للعته : ميتين إف إف

لقد كان حجم سوق المبيدات العالمى فى حقبة الازدهار فى بداية السبعينيات حوالى ٧ بليون دولار أمريكى وقد قفزت الى ٢٧ بليون دولار بحلول عام ٢٠٠١ والزيادة مازالت مستمرة وسوف تستمر فى الألفية الثالثة برغم تعاظم برامج السيطرة على الآفات وترشيد استخدام المبيدات. التسرع فى إدخال البدائل قبل استكمال التقييم كارثة بكل المقاييس والمعايير تؤدى الى فشل فى المكافحة وأضرار فظيعة فى البيئة والتوازن البيئى بين الآفات وأعدادها الطبيعية. يجب الحذر الشديد من التوسع غير

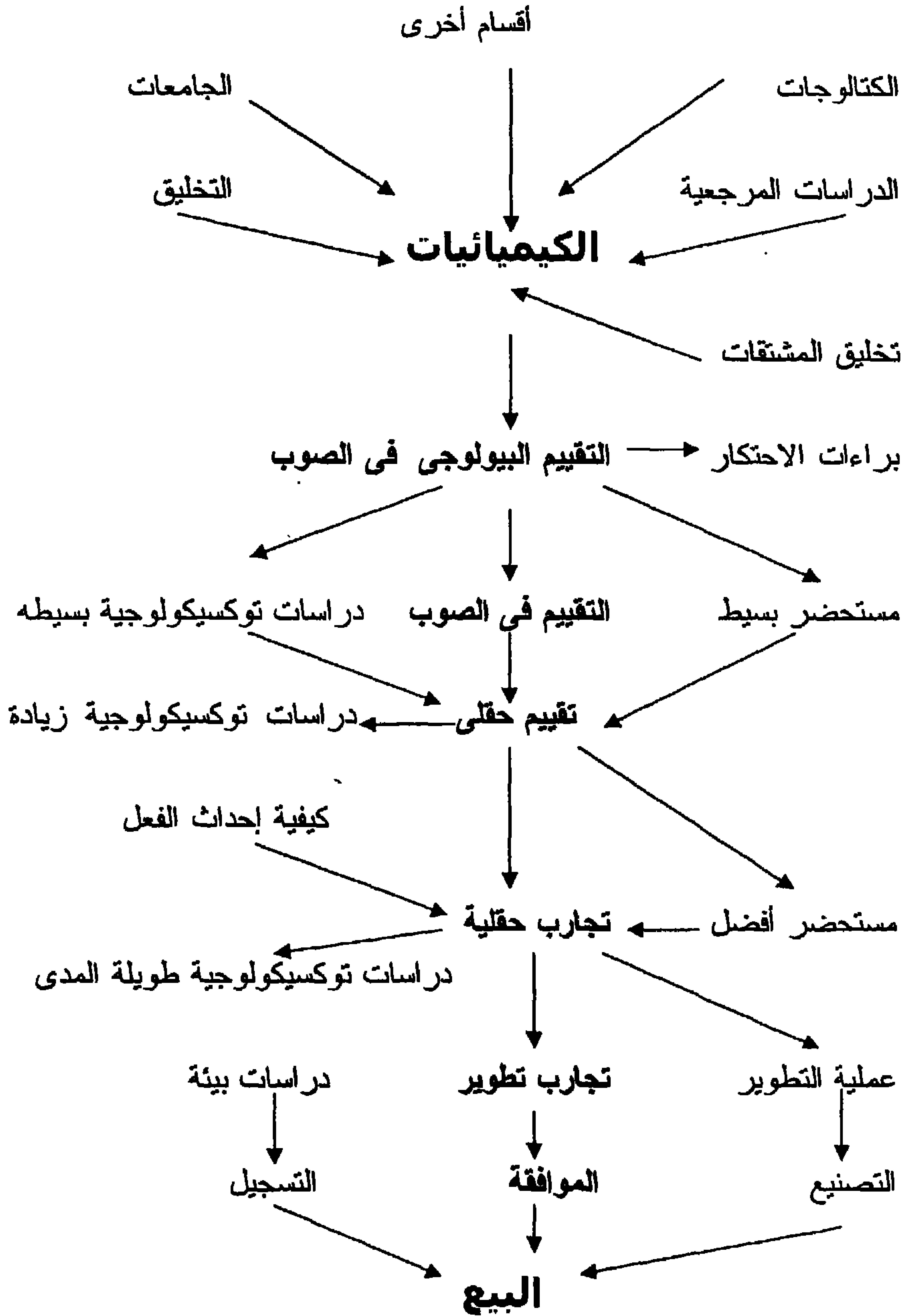
العقلانى فى إدخال المبيدات المستباحة رخيصة السعر بدلا من المبيدات التقليدية على أنها بدائل واتجاهات حديثة وهذا خطأ بكل المعايير. نفس التحذير يشمل المستحضرات الحيوية سواء كانت بكتيرية أو فيروسية أو فطرية أو بروتوزوية أو غيرها.

يوجد الآن ما يزيد عن ١٠٠ شركة تصنع المبيدات حتى عام ٢٠٠٠ وقد تغير الوضع الآن بسبب الركود العالمى فى كل النواحى الاقتصادية ولم تجد هذه النوعية من الشركات سبيلا للتغلب على الوضع الصعب سوى الاندماج. الآن نتكلم عن عشرة شركات كبرى ذات جذور وأصول وخبرات وباع فى مجال صناعة المبيدات. هذا الوضع لم يعد مريحا بسبب ظهور شركات وكيانات وسماسرة تصنع وتبيع وتوزع المركبات العامة أو المستباحة بأسعار رخيصة جدا دون أية التزامات بالمواصفات القياسية والجودة. لقد أنشأت مصانع فى العديد من الدول النامية بغرض تخليق وتصنيع المبيدات بما فيها مصر والسعودية وسوريا والمغرب والأردن والبقية تأتى. للأسف الشديد أن كل المؤشرات تشير الى عدم الالتزام بالجودة والمواصفات القياسية بسبب العجلة وقلة الخبرة. هل يمكن أن نتجاهل الخبرات والممارسات التى جرت فى هذه الصناعة طوال ما يقرب من خمسين عاما من البحث والتطوير والتقييم والتسويق والتحسين.

✍ تطوير صناعة المبيدات

إن معايير الكشف ونجاح وتطوير مبيد جديد غاية فى التعقيد كما فى الشكل (٢-١) (Braunholtz، ١٩٧٧). يوضح الشكل التداخلات بين العديد من المفاتيح المحددة والوظائف التى تشمل التخليق، الكيمياء، البيولوجى، الزراعة، الكيمياء الحيوية، التوكسيكولوجى، الصيدلانيات، البحوث، المستحضرات، التشريعات، التصنيع، ثم التسويق. كل هذه الأنشطة تتداخل مع بعضها وترتبط فيما بينها وقد يكون لبعضها صفة الاستقلالية وكلها تشتمل مسارات حرجة ومحددة وتستغرق وقتا طويلا وتتطلب أموالا طائلة (Djerassi وآخرون، ١٩٧٤) لقد وضعت خرائط عن مسارات الحصول على مركبات تقتل الحشرات بمواصفات خاصة ومحددة.

من الناحية التقليدية تتطلب صناعة الحصول على مبيد جديد مصادر متعددة فى عمليات الكشف وتطوير مركب ناجح. هناك خمسة مراحل لاختيار وتعريف المركب الناجح بناء على احتمالات النجاح فى إحدى شركات المبيدات المعروفة. يجب الأخذ فى الاعتبار العدد الرهيب من المركبات التى يجب اختبارها للحصول على مركب ناجح على المستوى التجارى. حتى نهاية السبعينيات كان احتمال النجاح فى صناعة المبيدات ١ : ١٠,٠٠٠ حيث تم تجربة واختبار ٩٢,٠٠٠ مركب عام ١٩٧٧ ولكن ما سجل منها ثلاثة مركبات فقط مما يشير الى تناقص معدل ونسبة النجاح عاما بعد عام. فى نفس الوقت زادت التكاليف والوقت اللازم للتسجيل بشكل حاد لدرجة أن تكلفة سبعة مركبات وصلت ٢١ مليون دولار أمريكى آنذاك وكان متوسط وقت تسجيل المركب الجديد ما يقارب ١٠٠ شهر.



شكل (٢-٢) : خريطة توضح خطوات الكشف وتطوير المبيد الجديد

اقترابات الكشف عن المبيدات الحشرية القابلة للانهيار الحيوى

التخليق والاختبارات التجريبية:

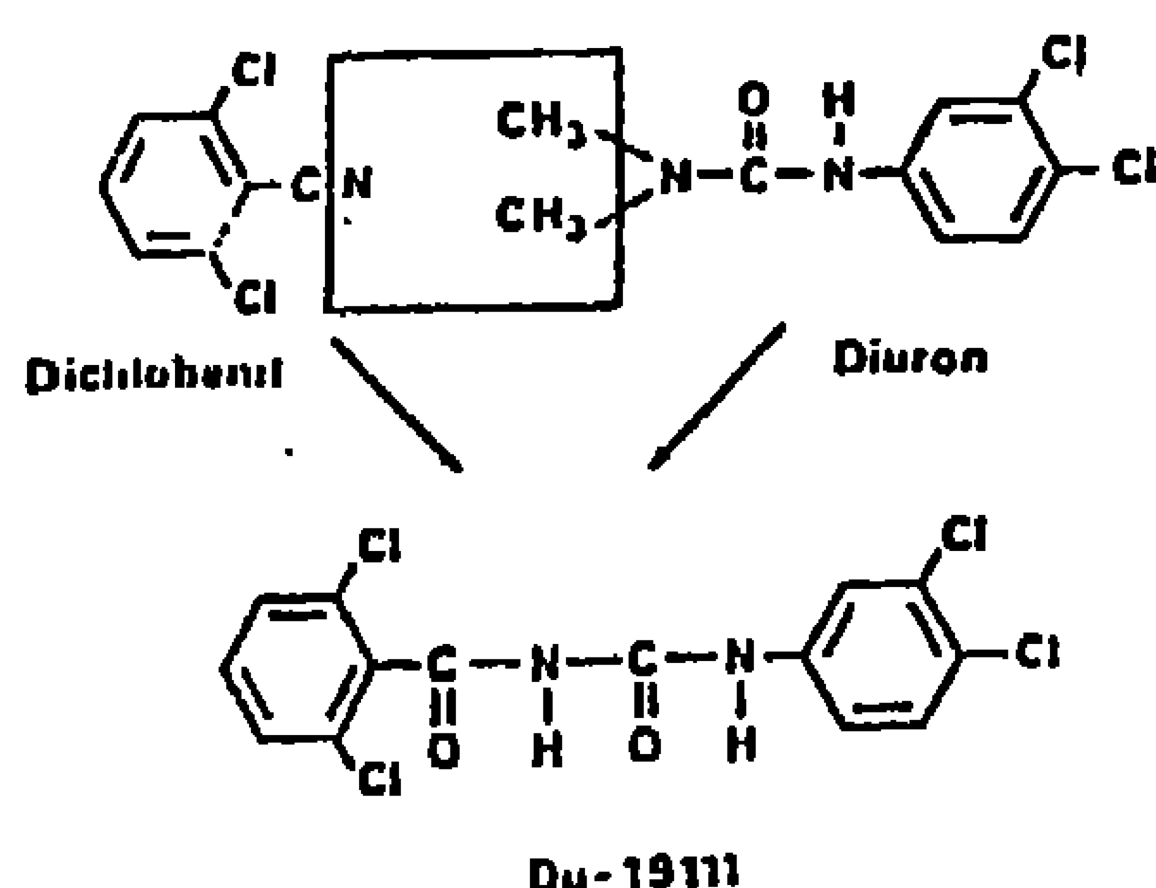
فيما عدا منظمات النمو الحشرية والقليل من المركبات المعزولة فان معظم المبيدات الحشرية يتم الكشف عنها عن الطريق التقليدى والتجريبى أو التخليق التجريبى الموجه ضد مجاميع اختبارات واسعة على المدى القصير عن التعرض والتفرقة بين أداء المركبات المختلفة. فى هذا الخصوص فإن هذا المجال يقرب طريقة العمل modus operandi والتى تقود الى الكشف عن معظم الأدوية الأدمية (Burger، ١٩٧٨). معظم المبيدات الحشرية الممثلة بالاسترات الفوسفورية العضوية، ن – ميثيل كرباmات، المركبات الايدروكربونية الكلورينية، البيرثريودز المختلقة، الفورماميدنيات، البنزويل فينيل يوريا اشتقت من خلال تخليق المشتقات ودراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية. الجدول (٢–١) يوضح القائمة الجزئية للمبيدات الحشرية التى اكتشفت خلال الأربعين سنة الماضية. لقد تم تعضيد هذا الاقتراب فى الوقت الراهن من خلال تطوير طرق التحليل بالحاسبات الآلية للعلاقات بين التراكيب الكمية والفاعلية. الاستراتيجية التقليدية لتخليق المبيدات تعتمد أساساً وبشكل كبير على تعريف الفاعلية ثم وضع برامج تخليق المشتقات بناء على العلاقة بين التركيب والفاعلية.

فى الثمانينيات والتسعينيات وحتى نهاية الألفية الثانية وبزوغ فجر الألفية الثالثة لم يشهد مجال تخليق المبيدات جديدا يذكر سوى صور اكثر نقاوة من البيرثرويدات ومشتقات اكثر كفاءة حاكت المركبات التقليدية الموجودة بل كانت هناك ردة وعودة للمركبات القديمة. فى الاتجاه المعاكس تعاظم تخليق نفس المركبات الشائعة بواسطة شركات ومصانع لا هوية ولا تاريخ لها وتم تسجيلها تحت المسمى المستعار " بالمثل – أنا أيضا Me-too" مما زاد الأمر سوءا فى مجال مكافحة الآفات والسيطرة عليها مع توقعات تأثيرات بيئية أكثر مأساوية.

جدول (٢-١) : المبيدات الحشرية التى اكتشفت من خلال التجريب الموجه

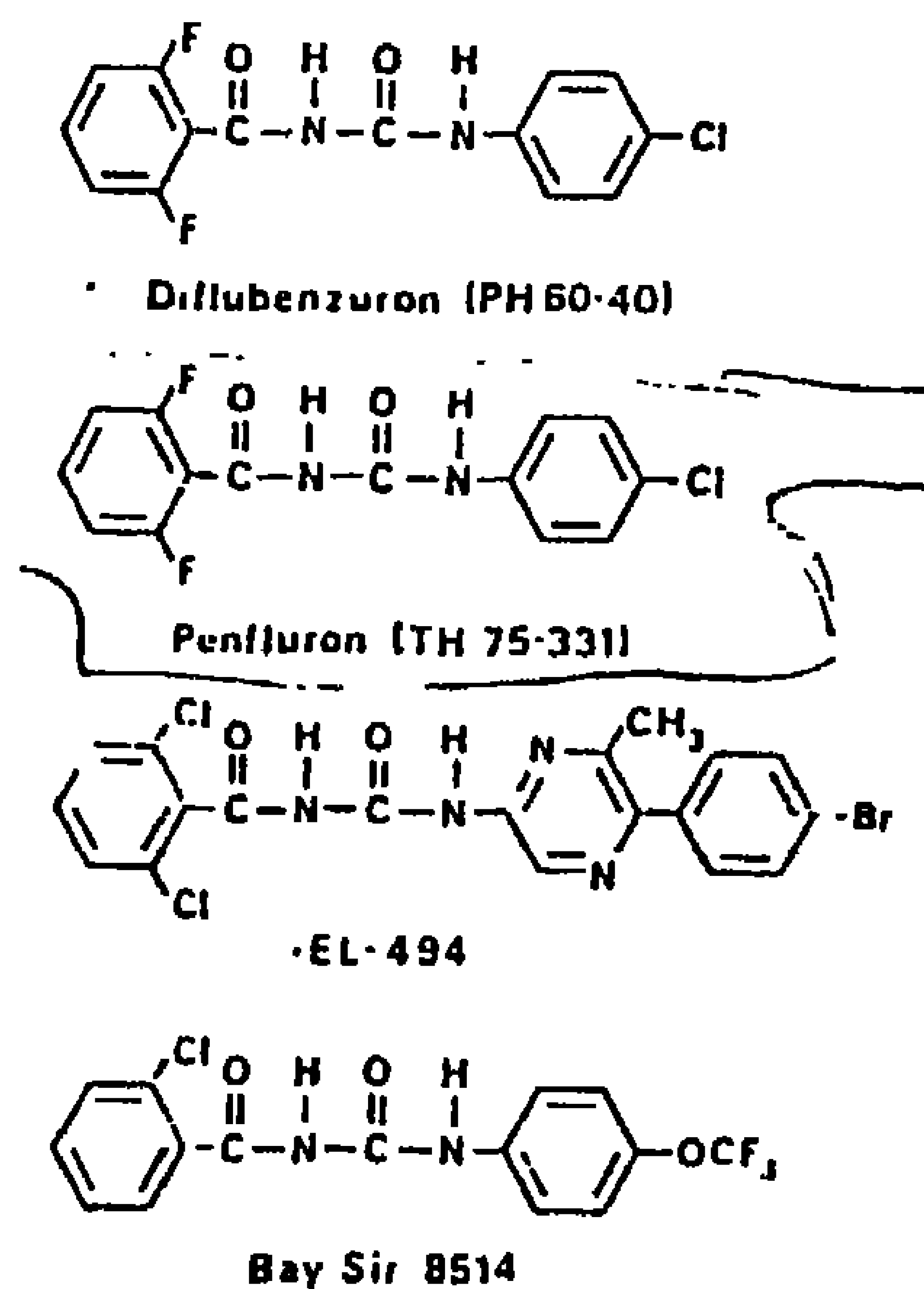
الأربعينيات	المبيدات الكلورينية: ددت، الدرين، كلوردين، توكسافين، سادس كلورور البنزين. : المبيدات الفوسفورية العضوية باراثيون – مثيل بارثيون (تخليق موجه). : الكارباريل ديميتان، ديميتيلان، أيزولان (تخليق مواد طاردة للحشرات).
الخمسينيات	كارباريل، مالاثيون، أزينوفينوس ميثيل، فورات (تخليق موجه) : الفينيل فوسفات (تخليق موجه).
الستينيات	فونفوس، ترايكلورونات، مكيساكاربات، بوفينكارب، كاربوفيوران، الديكارب، ميثوميل (تخليق موجه) : البيرثرينات المخلقة: ريتمثرين (من المركبات الطبيعية المشابهة)
السبعينيات	بيرثريودز مخلقة (الجيل الثانى) سيبرمثرين، بيرمثرين، ديكامترين، فينفالـيرات (تخليق موجه). : مركبات فوسفورية عضوية جديدة: تيربوفوس، اسيفات، سلبروفوس، بروفينوفوس (تخليق موجه). : كربامات جديدة: نبديوكارب، ثيوفانوكس (تخليق موجه). : بنزيل فينيل يوريا: دايفلوبنزيرون (تخليق مبيدات حشائش).

نظرة سريعة لهذا الجدول توضح أن معظم المبيدات الحشرية اكتشفت بعد الوثوق من تخليق الددت من خلال التجريب والتخليق الموجه. الدايفلوبنزيرون يمثل واحد من أكثر الاكتشافات أهمية فى السنوات الحديثة حيث أنه يمثل قسم جديد من المبيدات الحشرية الاختيارية. من الغريب أن الدايفلوبنزيرون وغيره من مركبات البنزويل فينيل يوريا خلقت فى البداية كمبيدات حشائش بناء على كيمياء الدايكلوبينيك والديورون كمبيدات حشائش وعلى غير المتوقع أظهر المركب كفاءة وفاعلية متميزة ضد الحشرات. من المركبات التى تتبع هذا القسم (DU – 1911) وهو مشتق مباشر من هذين المبيدين عن طريق حذف مجموعتى ميثيل من الديورون وإحلال نتروجين البنزويل نتريل بمجموعة البنزويل كربوكسى.



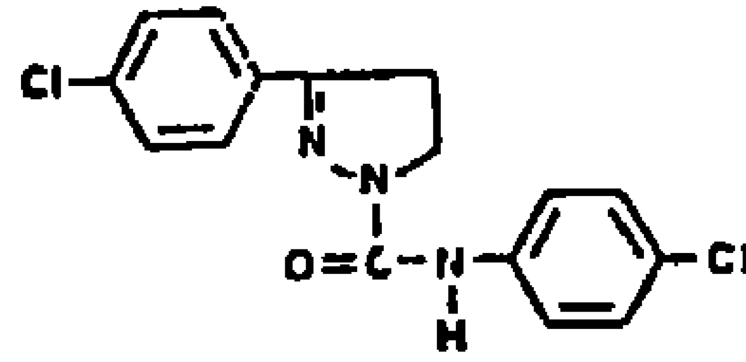
تراكيب الدايكلوبينيك والديورون ومركب Du-1911 (مأخوذة من Menn ، ١٩٨٠)

لقد اتضح أن المركب الناتج ليس له تأثير إبادى على الحشائش ولكن وجد له تأثير مؤقت على اليرقات Lervistatic حيث يسبب موت على يرقات أبى دقيق الكرنب من خلال التداخل مع تخليق الكيتين وترسيبه . لقد أسفر هذا الكشف عن تحفيز البحث فى اتجاه الحصول على منظمات نمو حشرية وقد كللت هذه الجهود بالكشف عن مجموعة من المركبات ذات التأثير على الحشرات insectostatic .



تراكيب بعض المركبات التى تحدث خلل فى الانسلاخ

لقد أدى تحسين طرق الاختبارات الحيوية وزيادة تنوع طرق تخليق الكيميائيات الى الكشف من خلال برنامج مخطط أسفر عن الحصول على مبيدات حشرية من مجموعة البيرازولين. المركب pH 60-11 يحمل تركيب كيميائي مشابة لمركبات البنزيل فينيل يوريا.



التركيب الكيميائي للمركب pH60-11

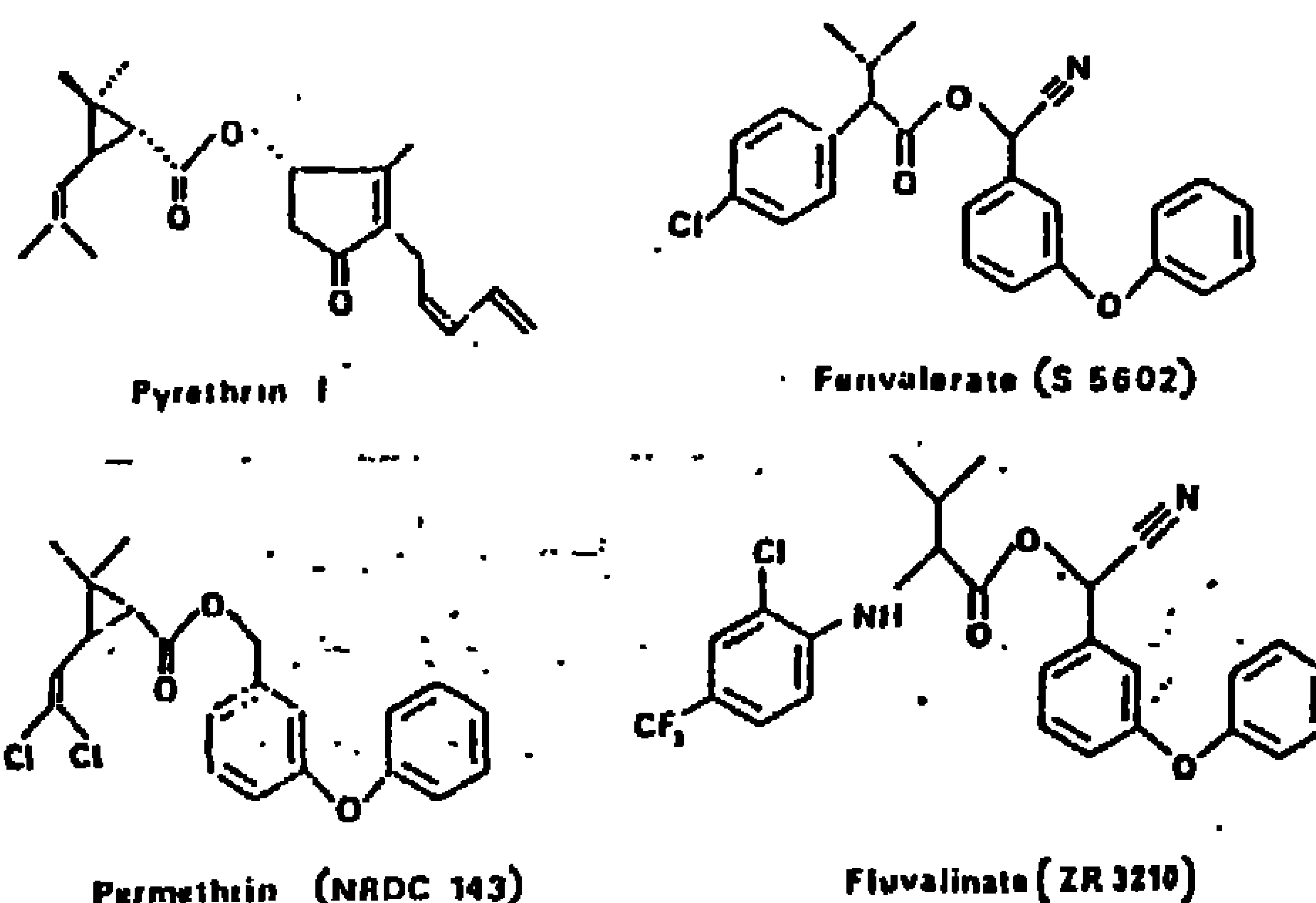
من الاكتشافات المثيرة ن- أريل – فورماميدنيات التى خلقت فى البداية كمبيدات حشائش (Holingworth، ١٩٧٦). الا أنها تملك وبنفس القدر من النشاط والفاعلية تأثير على الحشرات والبيض والعنكبوت الأحمر . من أحسن الأمثلة المبيد الحشرى والأكاروسي المسمى " كلوروديميفورم " (CDM).



التركيب الكيميائى للمبيد الحشرى والأكاروسي " كلوروديميفورم "

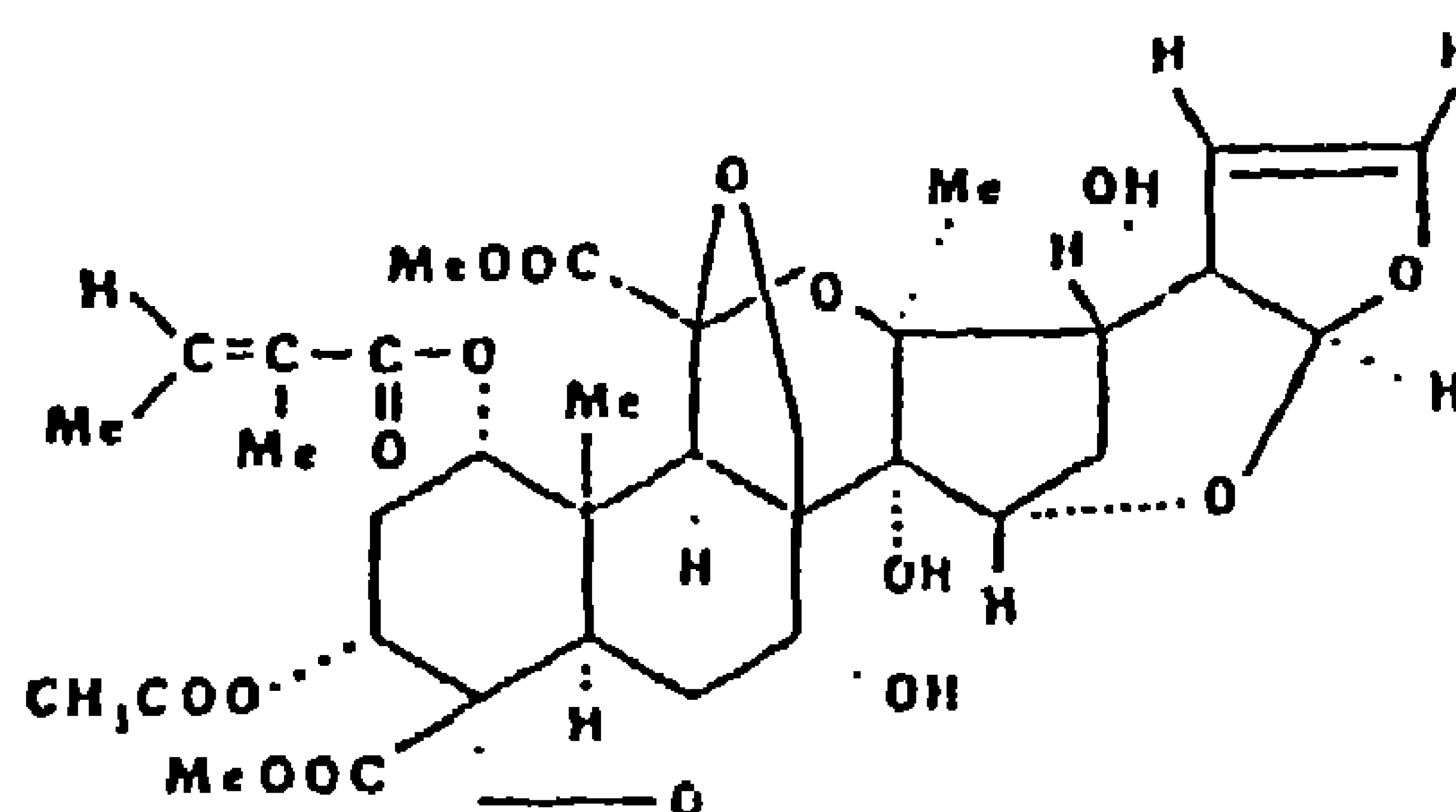
نماذج المبيدات الطبيعية

لقد تم وصف عدد من هذه المركبات المنمذجة بواسطة العالم الكبير Casida (١٩٧٦). مما لا شك فيه أن معظم واهم استخدامات النماذج الطبيعية من النباتات تأتت من استخدام مستخلصات أزهار البيرثروم والتى تعاظمت فى أوربا فى القرن التاسع عشر. تبعا للعالم أليوت (١٩٧٧) فان التطور فى البيرثريودات المخلقة أشتقت من البيرثرين ١ وهو مبيد حشرى فعال ذات اختيارية على الثدييات ولكنه غير ثابت فى الضوء وقد أدى هذا الكشف الى الحصول على جيل من المركبات الثابتة شديدة الفاعلية ومن أهمها مركبات الديكامثرين والفينفاليرات.



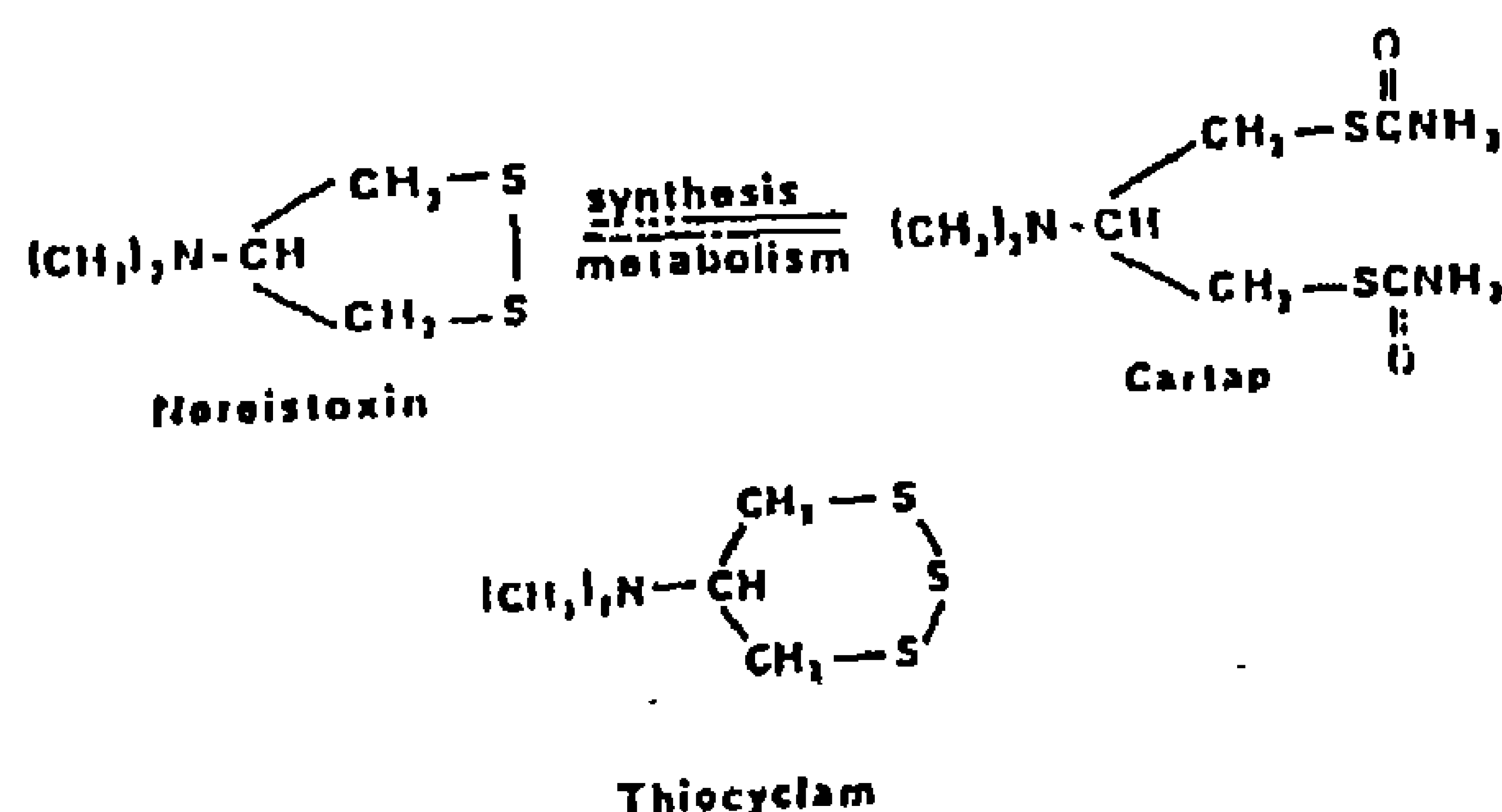
شكل (٢-٣):التركيب الكيميائى للبيرثريودات المخلقة

بعض المنتجات الطبيعية ذات النشاط الحيوى فى غاية التعقيد من حيث التخليق. مثل المادة الطاردة للحشرات والتى تستخلص من بذور أشجار التوت الصينى Media azadirachta. لقد استخدم المستخلص الخام من أجزاء أشجار النيم كمانع تغذية فى الهند (Tilak ، ١٩٧٧) . لقد وجد الباحثان Gill and Lewis (١٩٧١) أن الأزاديريختين المعزول من أشجار النيم Lilac neem يحقق تأثير جهازى طارد للحشرات مثل الجراد الصحراوى.



تركيب الأزاديرختين الطارد للحشرات آكلة النباتات

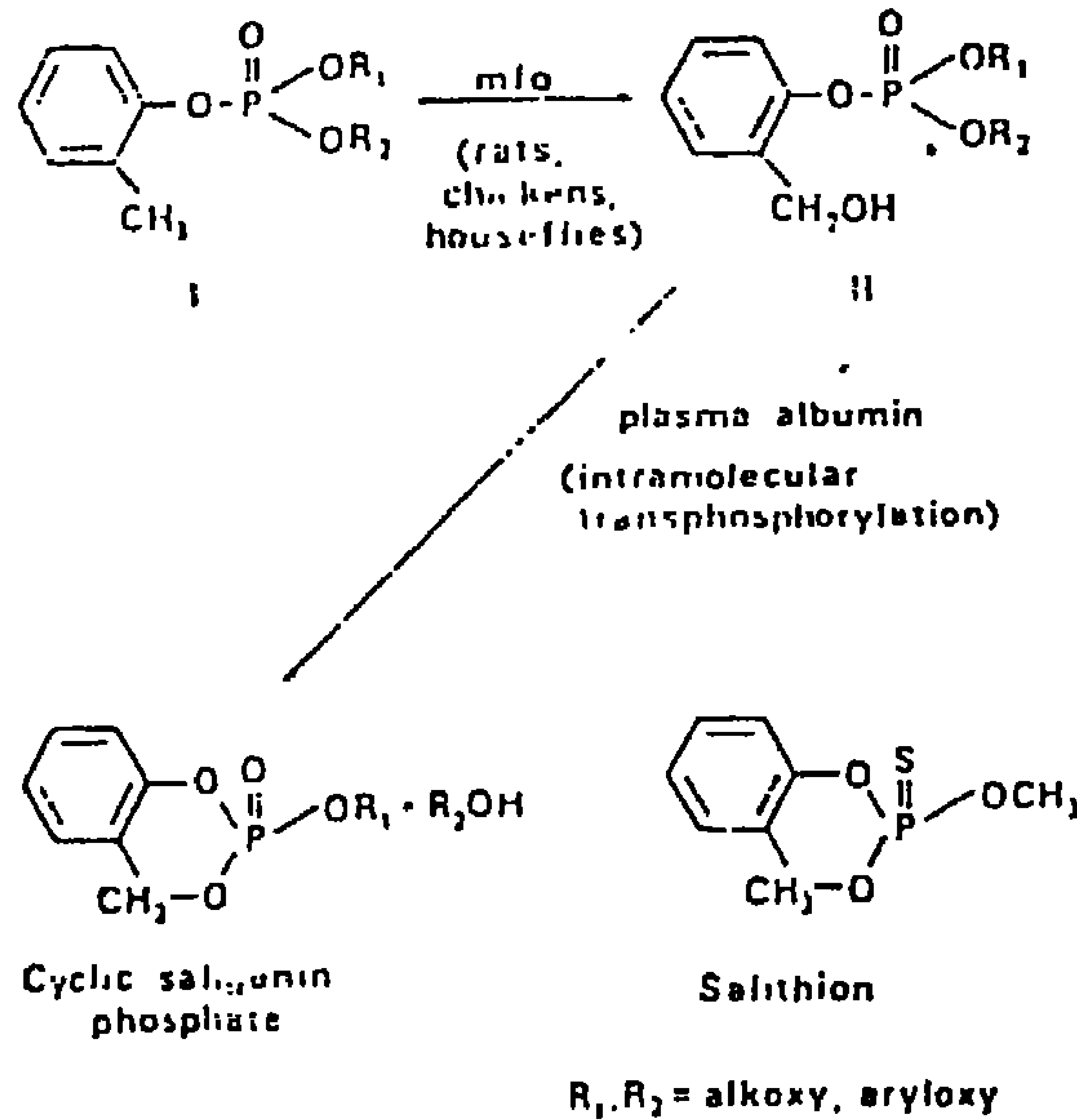
بالرغم من أن الفيزوستجمين أتخذ كنموذج لتخليق المبيدات الحشرية الثابتة من مجموعة ن- ميثيل كاربامات وغيرها من الكاربامات الجارى استخدامها حاليا مثل الكارباريل والالديكارب وكذلك الكاربوفيوران والتى يفضل ويعضد تخليقها من خلال الاقترابات التجريبية. لقد تم عزل مركب Nereistoxin من القوقع البحرى Lumbriconereis heteropoda وثبت أهميته كنموذج فى تخليق الثيوكاربامات الفعالة كمبيدات حشرية ضد حشرات الأرز وكذلك مبيد الكارتاب.



النيرسيتوكسين ومشتق البيس ثيوكاربامات الكارتاب

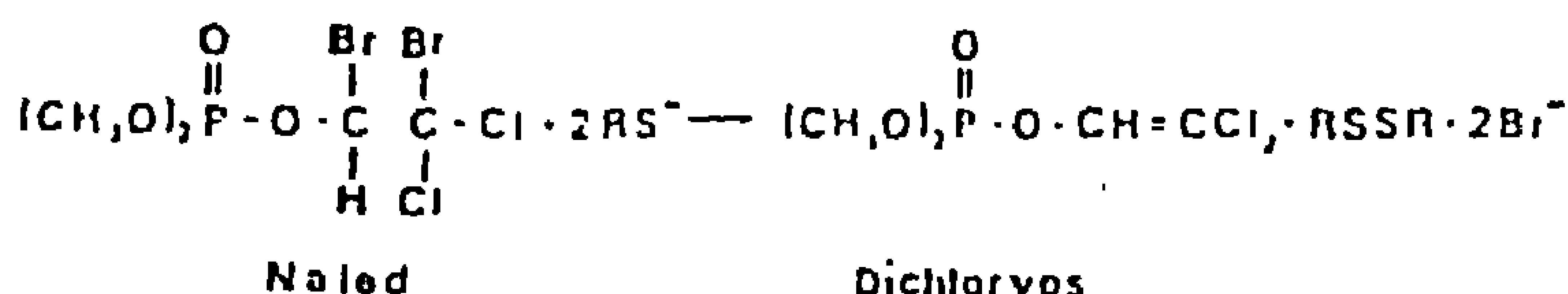
العوامل البيوكيميائية التى تحفز عمل تحويرات فى المبيدات الحشرية المعروفة

من المصادر الهامة والمبشرة في تصميم مواد عالية الفاعلية كمبيدات حشرية تلك التى يتحصل عليها من الدراسات الخاصة بالتمثيل وغيره من النواحى البيوكيميائية فى الكائنات الحية ومن النظم الانزيمية المعزولة. من الأمثلة الواضحة التى ظهرت مبكرا عن التنشيط البيوكيميائى ودوره فى الحصول على مبيدات حشرية جهازية محسنة ضد الحشرات والأكاروسات المبيد الحشرى الفوسفورى الحلقى المسمى "ساليثيون Salithion" اكتشف خلال دراسات التمثيل لبعض السموم العصبية الفعالة خاصة التراى – أورثو – تولويل – فوسفات (TOCP) (ETO، ١٩٧٤).



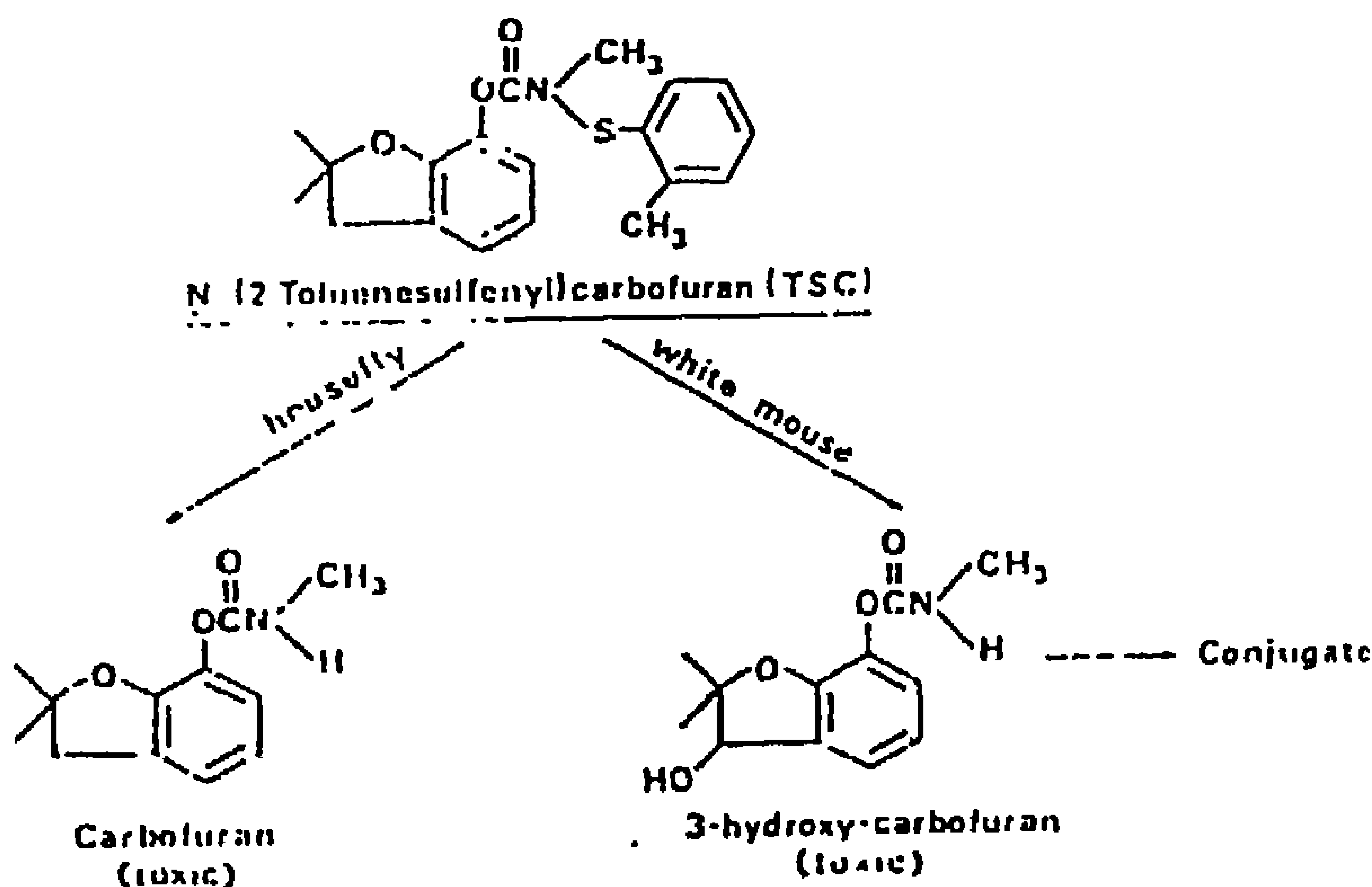
إعادة التنسيق التمثيلى لفوسفات ساليجينين الحلقية تراى أوكسى – توليفوسفات

فى حين أن معظم تفاعلات التنشيط الحيوى للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية تأكسدية فان التفاعلات مع مجاميع الثيو الداخلية مثل الجلوتاثيون (GSH) قد بتنتج مركبات نشطة كما فى حالة فقد البروم debromination للمبيد الحشرى Naled وتحوله الى الدايكلوروفوس وهو شديد السمية بشكل اختيارى أو مؤقت.



تفاعل مركب naled مع مجاميع الثيول والتحول الى الدايكلورفوس (Eto، ١٩٧٤)

المبيدات الحشرية من إسترات المركبات الفوسفورية العضوية التى تحتوى على مجاميع ن- الكيل يتعرض لتفاعلات الأكسدة وفقد ن - الكيل والتى تحدث بواسطة انزيمات الأكسدة (mfo). لقد أشار الباحثان Menzer & casida (١٩٦٥) أن المبيد الحشرى دايكروتوفوس يتعرض لفقد ن- الكيل فى الحيوانات والنباتات ويعطى مبيد حشرى فعال هو المونوكروتوفوس (النوفاكرون) من الدراسات والمعرفة الخاصة بمسارات تمثيل المبيدات والسمية الاختيارية أمكن وضع تصورات عملية عن تحفيز النواحى البيوكيميائية فى تخليق المركبات الجديدة الفعالة ضد الآفات. فى هذا الاتجاه فان مشتقات ن- أريل سلفينيل للكاربوفيوران (TSC كما فى الشكل ٢-١٢) حافظ على صفاته كمبيد فعال ضد الحشرات على الذباب المنزلى ولكن سميته على الثدييات قلت بشكل متميز بالمقارنة بالكاربوفيوران.



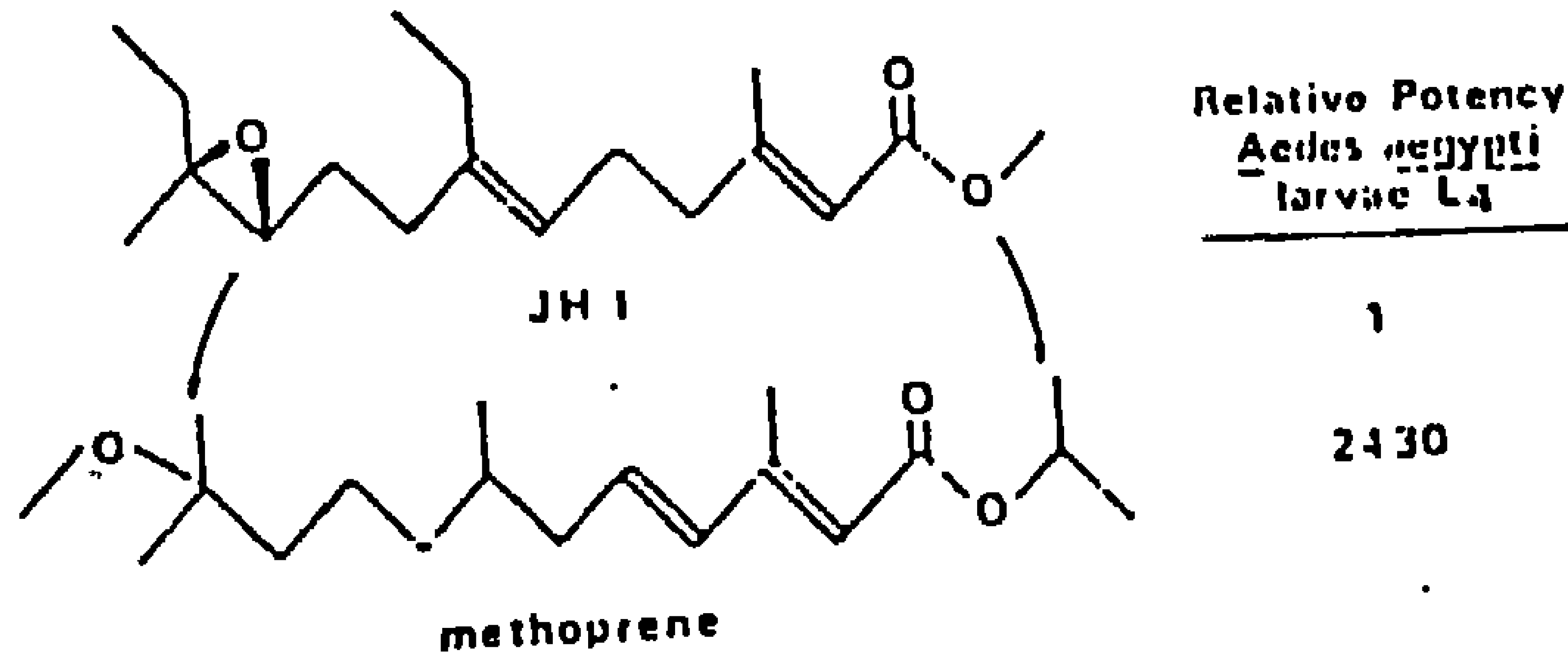
خطوات التمثيل المسئولية عن السمية الاختيارية لمركب TSC على الثدييات الحشرات (مأخوذة من FuKuto ، ١٩٧٦).

التخليق الحيوى والتفرقة بين كفاءة المركبات

لا جدال فى أنه لا يمكن الحصول على مركب جديد قاتل للحشرات أو أى مادة ذات تأثير مؤقت فى إيقاف نمو الحشرات " insectostatic " فى غياب الاهتمام والحماس العلمى من خلال ما يعرف بالاقتراب الحيوى العقلانى " biorational approach " . لقد أدلى العديد من البحاث بدلوهم فى مفهوم العقلانية الحيوية ولم يظهر أى تعريف يشفى غليل من نادوا بهذا الاقتراب. يبدو أن التعريف الشخصى الذى صرح به الباحث G.Henrick هو الأكثر ملائمة وقبول "تقدم المركب الكيميائى نحو اختراق النظام البيولوجى أو البيوكيميائى "وبالإنجليزية" Chemical Follow-up to a biological or biochmical breakthrough ".

تم اكتشاف قسم فعال من منظمات النمو الحشرية المشتقة من الفارينسين وهى تمثل بمركب الميثوبرين (الالتوسيد). الاشتقاق الكيميائى بين الميثوبرين وهورمون الحداثة I (JH –I) والكفاءة النسبية على الحشرات خاصة يرقات بعوض الايدس موجودة فى الشكل. يلاحظ التحسين الملحوظ فى نشاط الميثوبرين بسبب التخليق الكيميائى المناسب الذى تضمن إحلال ١٠، ١١ إيبوكسيد بمجموعة الميثوكسيل الرباعية وإدخال نظام الاستر داى اتيويك ٤،٢ (Siddall، ١٩٧٧).

من بين آلاف عديدة من منظمات النمو الحشرية التى خلقت فى سبعة معامل صناعية وجد الميثوبرين فقط وأحد مشتقاته الكينو برين طريقهما الى مستوى التسويق التجارى.

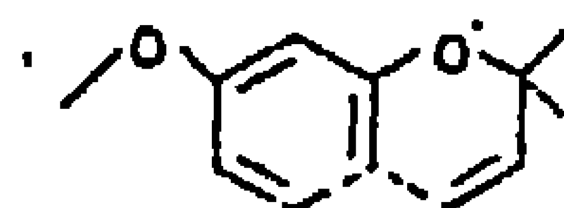


التراكيب الكيميائية لمنظم النمو JH-I والمثيوبرين والكفاءة النسبية ضد يرقات العمر الرابع لبعوض الأيبدس إيجيتى (مأخوذة من Siddall ، ١٩٧٧).

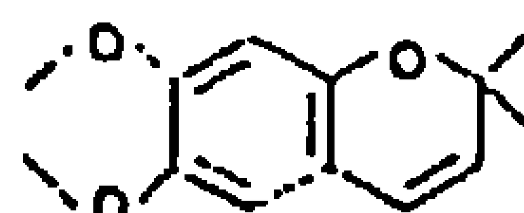
لقد جاء الاختراق الكبير لهذا الاقتراب العقلاني من خلال اكتشافات Bowers , Ohto , Cleere & Marseha (١٩٧٦) حيث تم عزل مركبات chromenes، بريكوسين I ,. II من نبات Ageratum houstomat والتى تحفز حدوث تشوه في التطور والتعقيم فى العديد من حشرات نصفية الأجنحة. من بين المركبات الواعدة مشتق ٦- مثيوكسى -٧- ايزوكسى -٢,٢- دايمثيل كرومين (بريكوسين III) والتى تعدت كفاءة سبعة أمثال البريكوسين II على بق حشيشة أم اللبن.

Precocious Metamorphosis in *Oncopeltus fasciatus*

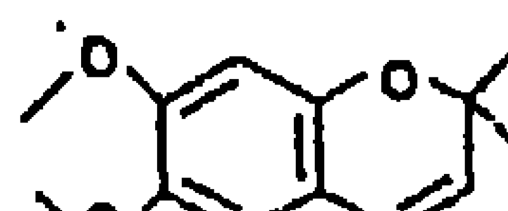
Relative Potency (0.4 -g/cm²)



Precocene I — 0



Precocene II — 100



Precocene III — 700

الكفاءة النسبية للبريكوسين I , II والايزوكس بريكوسين فى تقليل تطور يرقات العمر الثانى لحوريات بق حشيشة اللبن.

لقد أدى الكشف عن كفاءة مانعات الانسلاخ دايفلوبنزيرون وغيره من مشتقات البنزويل فينيل يوريا وما استتبع ذلك من دراسات عن كيفية إحداث الفعل الى تعظيم الاستفادة من اقتراب التخليق الحيوى العقلانى المخطط لعدد من المركبات فيما يعرف بمثبطات تخليق الكتين.

ثانيا: الابتكار في كيمياء وتخليق المبيدات الحشرية

١. مفاهيم ونماذج التخليق

الكشف وتطوير كيميائيات متميزة ومناسبة تتطلب نواحى كثيرة من الابتكارات يشترك فيها العديد من فروع المعرفة والعلوم الأساسية (التخليق – البيولوجى – الكيمياء الحيوية ...). الشكل (٢-٢) يوضح بعض الأنشطة المتداخلة بشكل كبير بين العلوم المختلفة. تمثل البحوث الصناعية نصيب الأسد فى اقترابات الزراعة للحصول على الكيميائيات الزراعية بما فيها المبيدات. لقد وصل الانفاق على هذه البحوث حوالى ٥? من السوق العالمى للمبيدات بمعنى ١,٣٥ مليار دولار للبحوث فقط.

البحوث الكيميائية	البحوث البيولوجية	البحوث الأساسية
• التخليق • تعريف التركيب	• طرق اختبارات التفرقة بين كفاءة وأداء المركبات • التفرقة أو الغربلة • المواد الحيوية	• الكيمياء الحيوية • كيفية إحداث الفعل • سلوك الآفة

شكل (٢-٤):البحوث فى مجال وقاية النباتات فى النواحى الكيميائية والبيولوجية والأساسية

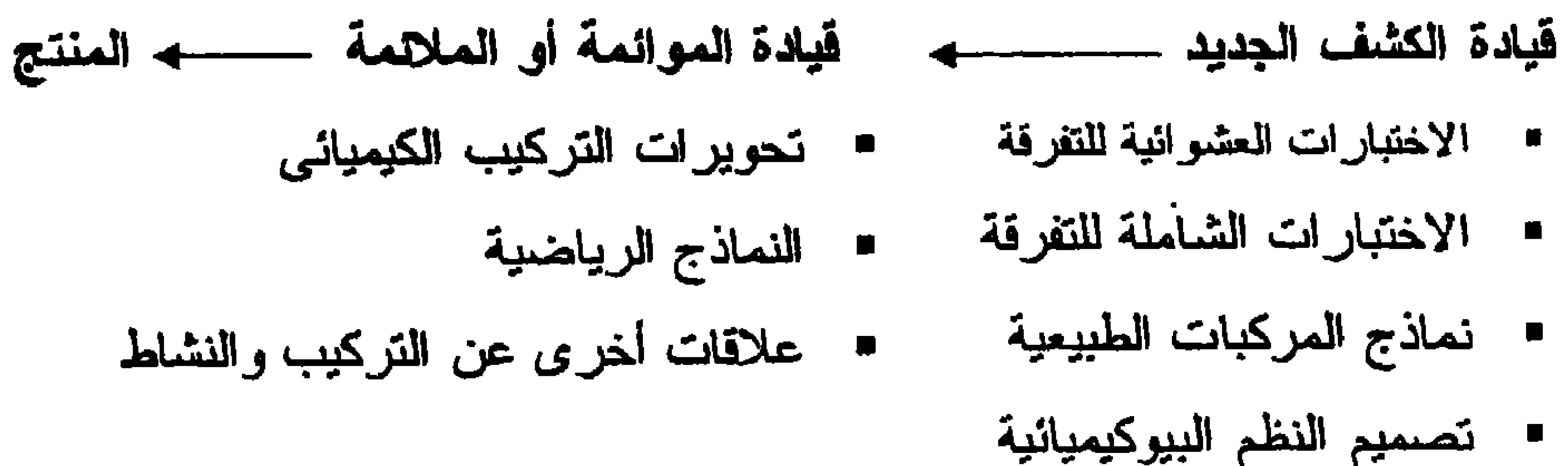
البحوث تجرى فى معامل مرجعية متقدمة فى الشركات الصناعية العملاقة وهذا نادر جدا بسبب ضخامة وخطورة الاستثمار. المشكلة فى قيام القطاع الحكومى والجامعات بهذا العمل أن حقوق الملكية فى الدول النامية مثلنا تائهة والموقف غير واضح.

استعرض لاختراعات الجديدة فى مجال المبيدات الحشرية ومنظمات النمو الحشرية خلال أربعين عاما يوضح أن العهد الذهبى بدأ مع اكتشاف الددت وتتابع الاكتشافات ثم حقبة اكتشاف المبيدات الفوسفورية العضوية بداية بالباراثيون. بناء على كيمياء هذه الاتجاهات تم تطوير العديد من المبيدات مما جعل الفترة من ١٩٦١ –

١٩٧٠ من أكثر الفترات نجاحاً. لقد أتفق على أن الاختراعات التى يمكن وصفها بالجديد ١٠٠% من حيث الفاعلية الكبيرة والاختيارية نادرة تماماً. الكلوروديميفورم (١٩٦٧) والدايفلوبنزيرون (١٩٧٢) والبيرثريودز (١٩٧٢) استثناء من هذه الاقترابات. بعد عام ١٩٧١ زاد منحنى الابتكار والاختراع لمركبات جديدة وبعد ذلك تناقص اضطراد المستوى بسبب تصعيب متطلبات التسجيل . بالرغم من ذلك حدث اندفاع وزيادة رهيبة فى سوق المبيدات حتى وصلت لما يقرب من ٢٧ بليون دولار أمريكى فى عام ٢٠٠٠.

١ . ١ . مفاهيم التخليق:

هناك طرق عديدة تقود الى الابتكار أو اختراع مركبات جديدة ولكن يجب التفرقة بين **عمليتان**: **الاولي** التى تقود للكشف أو الاختراع finding والثانية التى تقود الى الملائمة optimization. بادىء ذى بدأ دعونا نحاول تعريف الاصطلاح يقود Lead أو التركيب القيادة Lead structure. الكشف الجديد new lead يعنى المركب ذات التركيب المعروف والذى لا يعرف الكثير عن النشاط البيولوجى له. هناك طرق عديدة ممكنة للحصول على الكشف الجديد. ثلاثة من هذه الطرق موجودة فى الشكل (٢-١٦) وهى توضح نوعية البحوث التى أجريت فى الاتجاهين الأساسيين للكشف الجديد وجعل المنتج ملائم حتى يصل للمرحلة النهائية.



شكل (٢-٥): مفاهيم تخليق المركبات ذات النشاط الحيوى

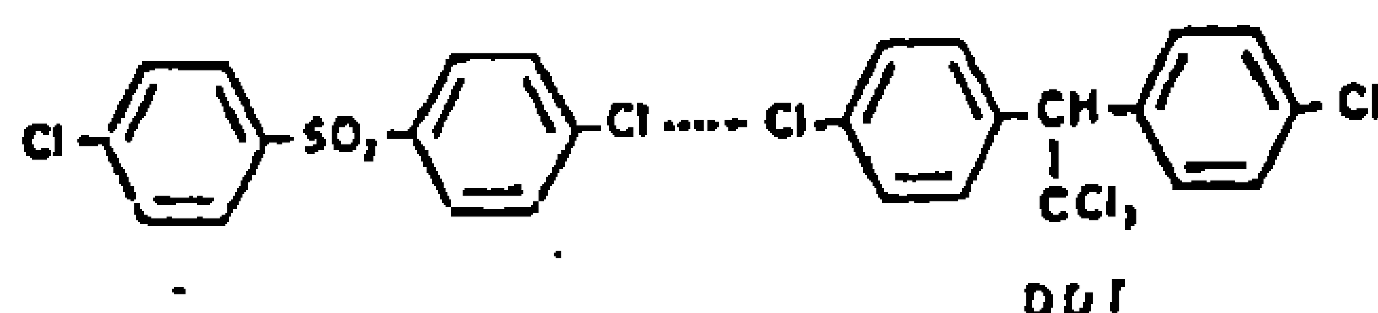
عدم القدرة على التنبؤ بالتراكيب ذات النشاط الحيوى شائعة مع جميع القائمين بالتخليق والحصول على المركبات الجديدة مع جميع الاتجاهات والاقترابات. هذه الطرق فى الحقيقة تخضع لكثير من التخمينات وفراسة وخبرات الباحث. على عكس قيادة الكشف الأول فان موائمة الكشف تمثل اقتراب موجه أقرب للنجاح.

اختبارات التفرقة العشوائية Random Screening

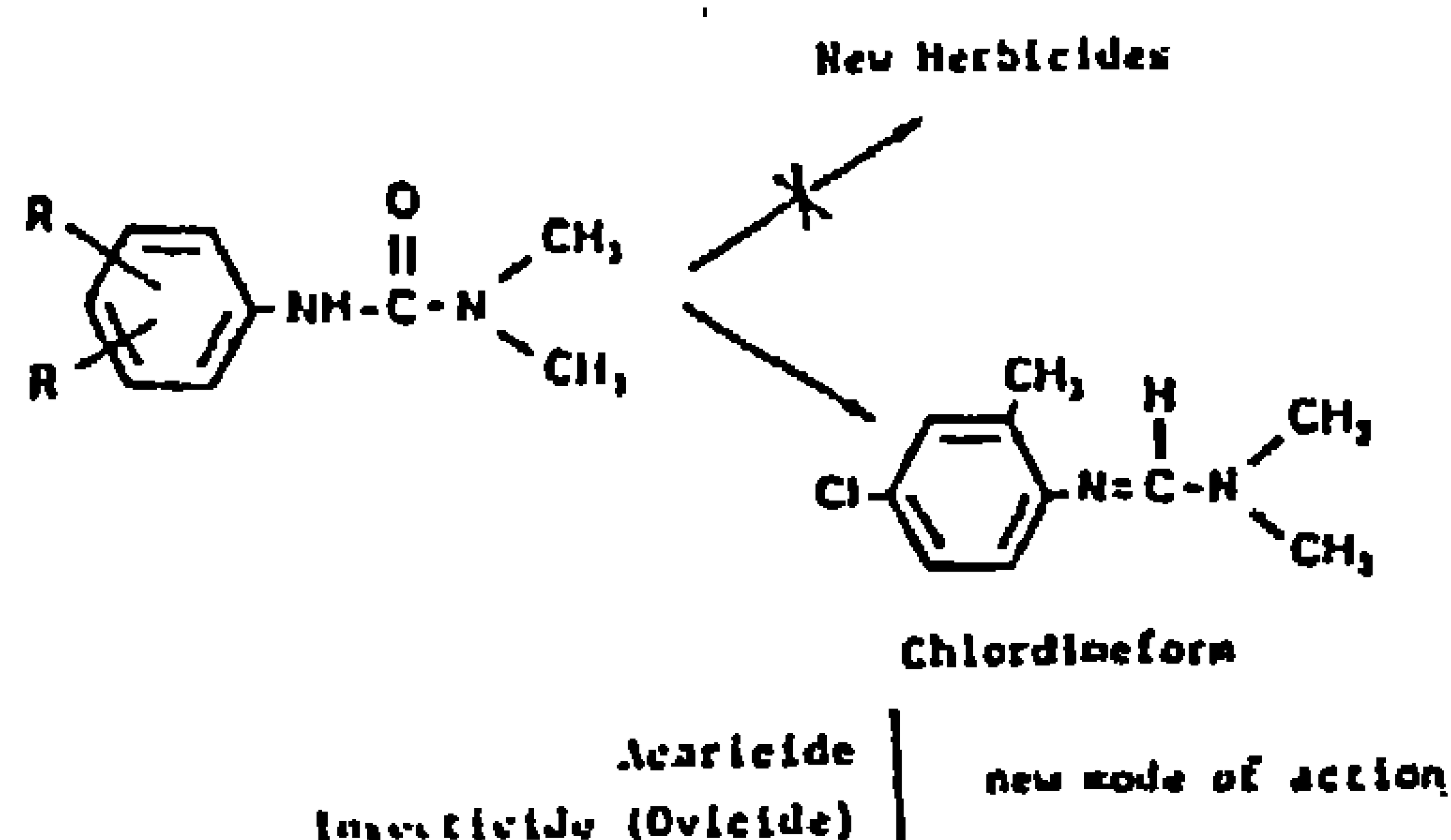
التفرقة العشوائية بالمفهوم المعروف تعنى التقييم الحيوى للمركبات الكيميائية التى لاترتبط بأية علاقات مع المبيدات المعروفة. هذه هى الطريقة المفضلة فى الحصول على مبيدات جديدة من خلال البحوث وقد كان من نتائجها المثيرة الكشف عن الددت (الشكل ١-١٧). لقد كان المركب البادىء والقيادى ٤,٤- دايكلورودا يفينيل سلفون (I) والذى أظهر نشاط ضد فراشات السجاد.

التفرقة الشاملة Allround screening

على عكس التفرقة العشوائية فان اختبارات التفرقة الشاملة تجرى على المركبات فقط التى خلقت لغرض معين (تخليق موجه). هذا الأسلوب بدأت جذوره من الخبرات الواسعة فى الصناعة والبحوث والتى تعظم فى حالة اكتشاف أن المركب له صفات مدهشة تختلف عن المركبات المتاحة. هناك مثالان مشهوران شاهدان على أهمية وكفاءة اقتراب اختبارات التفرقة الشاملة فى السنوات الحديثة هما: الكلوروديميفورم (الجاليكرون) والدايفلوبنزيرون (الديميلين).

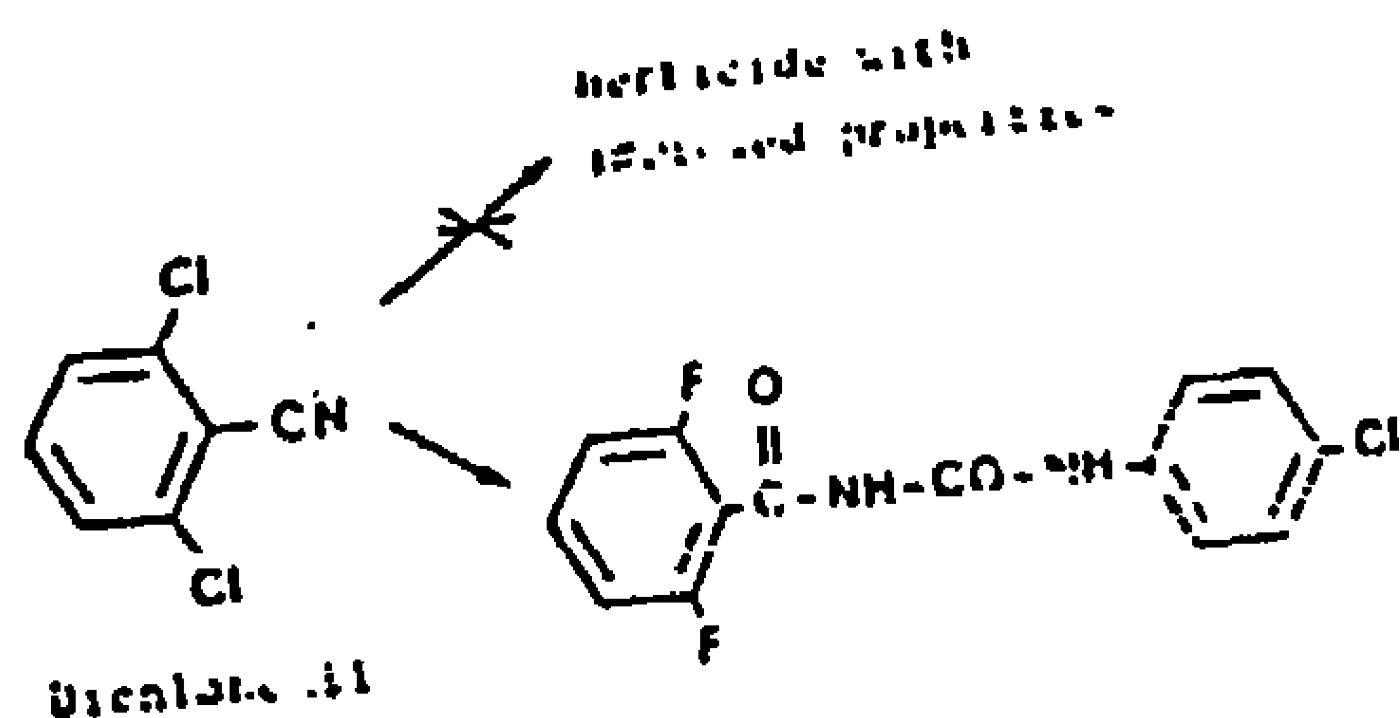


مفهوم الحصول علي مبيد الددت



الفينيل يوريا مبيد الحشائش الذى أدى للحصول على مركب جديد فعال ضد بيض الحشرات

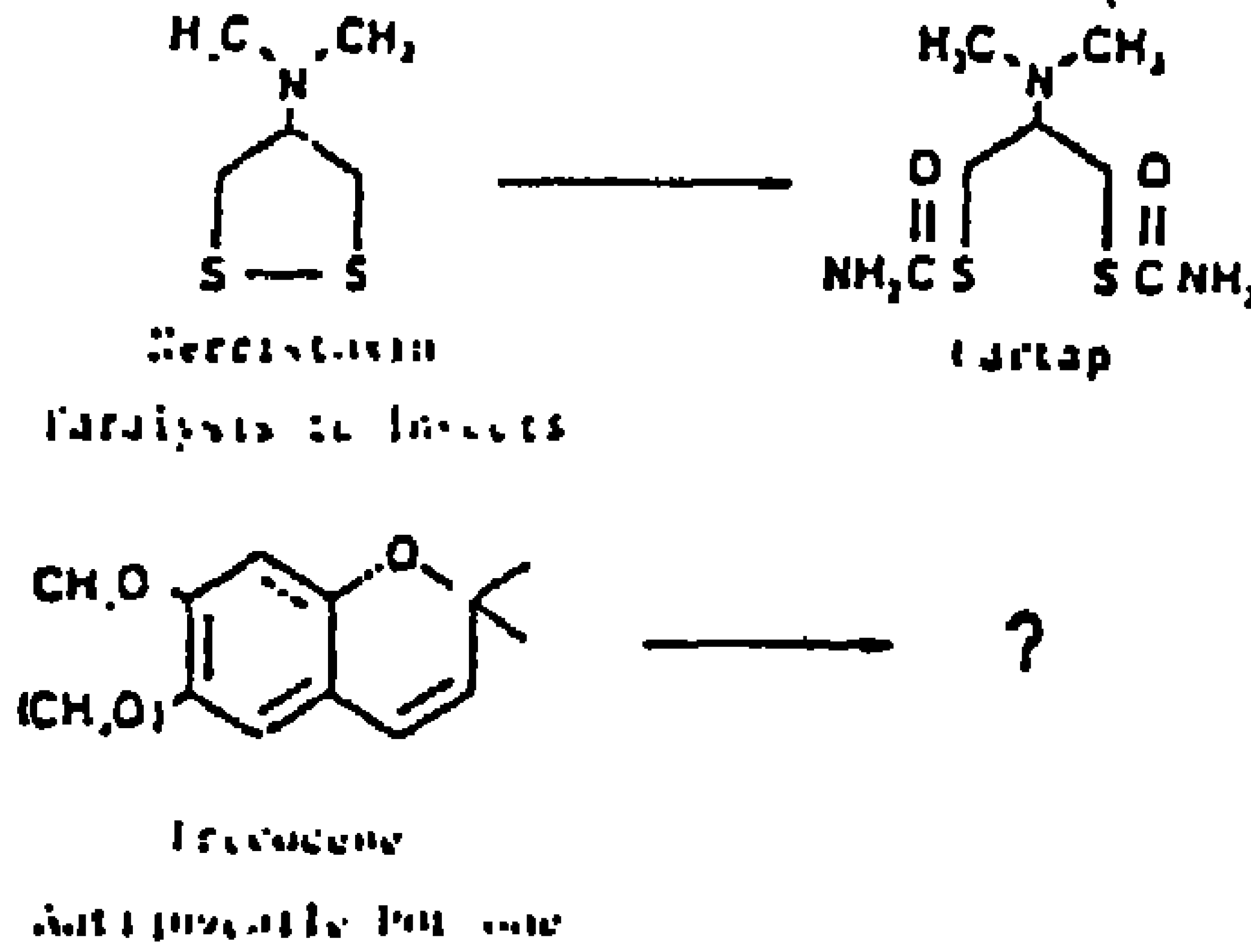
احلالات الفينيل فورماميدات مثل الفينيل يوريا أظهرت فعالية كمبيدات حشائشية. لقد أدت مجهودات تحسين هذا النشاط الى تخليق ن (٢- ميثيل -٤- كلوروفينيل) -ن- دايميثيل فورماميدين. من المثير للدهشة أن المركب أثبت فاعلية ضد البيض والأطوار غير الناضجة من الأكاروسات بالإضافة الى البيض والأطوار المبكرة لحشرات حرشفية الأجنحة. لقد حدثت قصة مشابهة بعد سنوات قليلة. لقد تم إدخال مركب دايكلوبينيل كمبيد حشائشى فى عام ١٩٦٠. لقد كان المركب تحت التحسين لتحقيق بعض الصفات المطلوبة . فى هذا المقام تم تخليق مركب ن (٦,٢- دايكلوروبنزويل) ن- (٤- كلوروفينيل) يوريا وأختبرت كفاءته كمبيد حشرى. لقد أدى البرنامج المكثف الى الحصول على مركب دايفلوبنزيرون: ن (٦,٢- دايفلوروبنزويل) - ن (٤- كلوروفينيل) يوريا.



دايفلوبنزيرون الناتج من مبيد الحشائش

نماذج المركبات الطبيعية ذات النشاط الحيوي:

تقوم معامل البحث الأكاديمى والصناعى بإجراء اختبارات التفرقة البيولوجية على المستخلصات من النباتات أو الحيوانات (خاصة الحيوانات البحرية) وعمليات التخمر الميكروبى. تتمثل الفكرة فى الوصول الى تركيب جديد متميز والتى لم تسجل له أية مواصفات حيوية من قبل. البريكوسين وهو المادة الفعالة فى نبات الفتيه وجد أنه يحتوى على تركيب ذات نشاط مضاد لدور هورمون الحداثة (الشباب) مركب نيرييستوكسين شديد السمية يتحصل عليه من الأحياء البحرية L.heteropoda. المركب ذو مقدرة على إحداث الشلل فى الحشرات مما شجع على عزل وتعريف التركيب ومواصفاته. المركب له تأثير ابادى على الحشرات علاوة على قلة سميته على الثدييات. لقد أدى إجراء تحويرات فى التركيب الى الحصول على مركبات مخلقة جديدة (الشكل ١-٢٠).



تراكيب المركبات الطبيعية التى أدت للحصول على مبيدات حشرية جديدة

١ . ٢. التصميم البيوكيميائى

إن فرضية التصميم البيوكيميائى بسيطة ومثيرة للثقة. من خلال المعلومات المتاحة عن الحشرات والنباتات (مثال ذلك النظم الانزيمية، نواتج التمثيل، الهورمونات والتخليق الحيوي لها) يمكن التنبؤ بالتركيب الكامل أو الجزئى للمركب مع صفات معروفة مثل تثبيط الانزيمات وتضاد التمثيل. هذه التوقعات العالية قد لا تتأكد من الناحية العملية بشكل قاطع. حيث إن فعل المبيد لا يعتمد فقط على مقدرته على التداخل

مع التقنيات الضرورية في النبات أو الحشرة بسبب ضرورة توافر عوامل أخرى مثل الثبات والنفاذية والانتقال والتمثيل. الكثير من التوقعات العقلانية يمكن أن توضع ضمن المعلومات البيوكيميائية كوسيلة فعالة ومفيدة في:

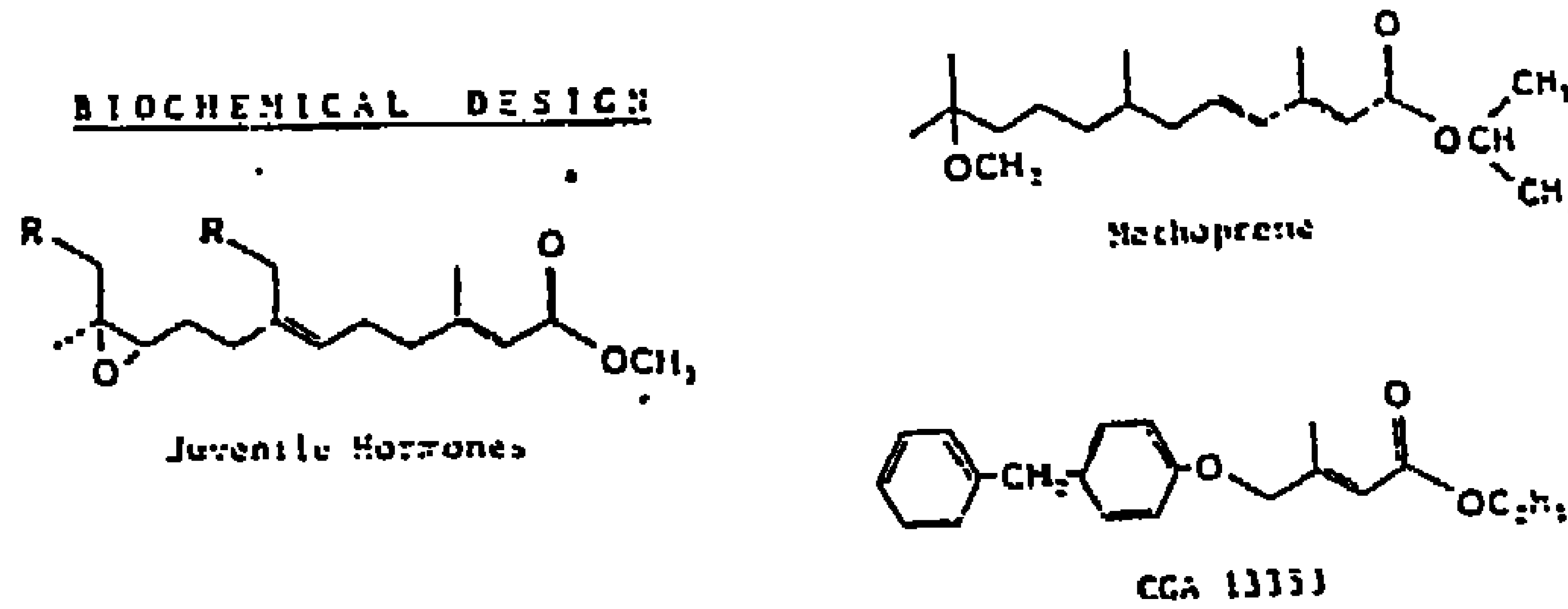
١- الملائمة الكيميائية والحيوية للمركب الدليل.

٢- تطوير طرق تفرقة جديدة.

٣- التباين الكيميائى لمثبط الانزيم تبعا لمعلومات كيفية إحداث الفعل.

٤- محاكاة الهورمونات ونواتج التمثيل.

على مستوى العالم بذلت جهود جبارة لتحوير تركيب هورمونات الحداثة وأمكن الحصول على مركبات ذات مواصفات تفوق كل التوقعات من المركب الأساسى. الميثوبرين هو المركب الوحيد الذى وجد طريقه للمستوى التجارى وقد كان نتاج التحوير الكيميائى . المركب CGA 13353 من جهة أخرى متطابق فقط بشكل بسيط مع التركيب الأصلى. عند إحلال شقى أيزوبرين بمجموعتى فينيل ثم زيادة ثبات هورمون الحداثة الأصلى مع الحفاظ على النشاط والفاعلية.

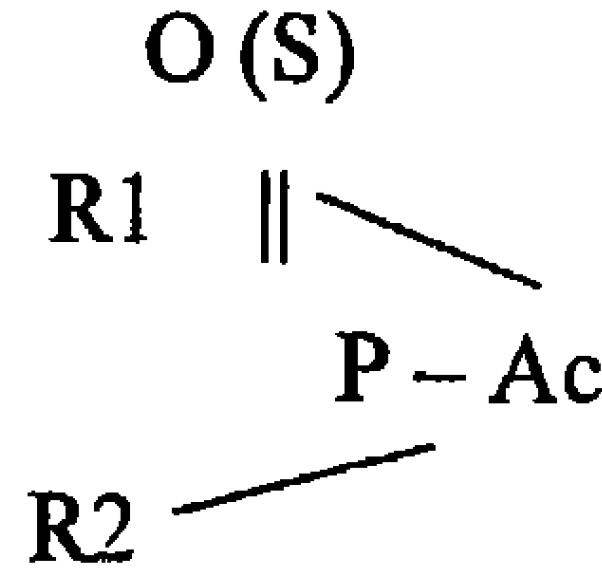


محاكاة هورمون الحداثة

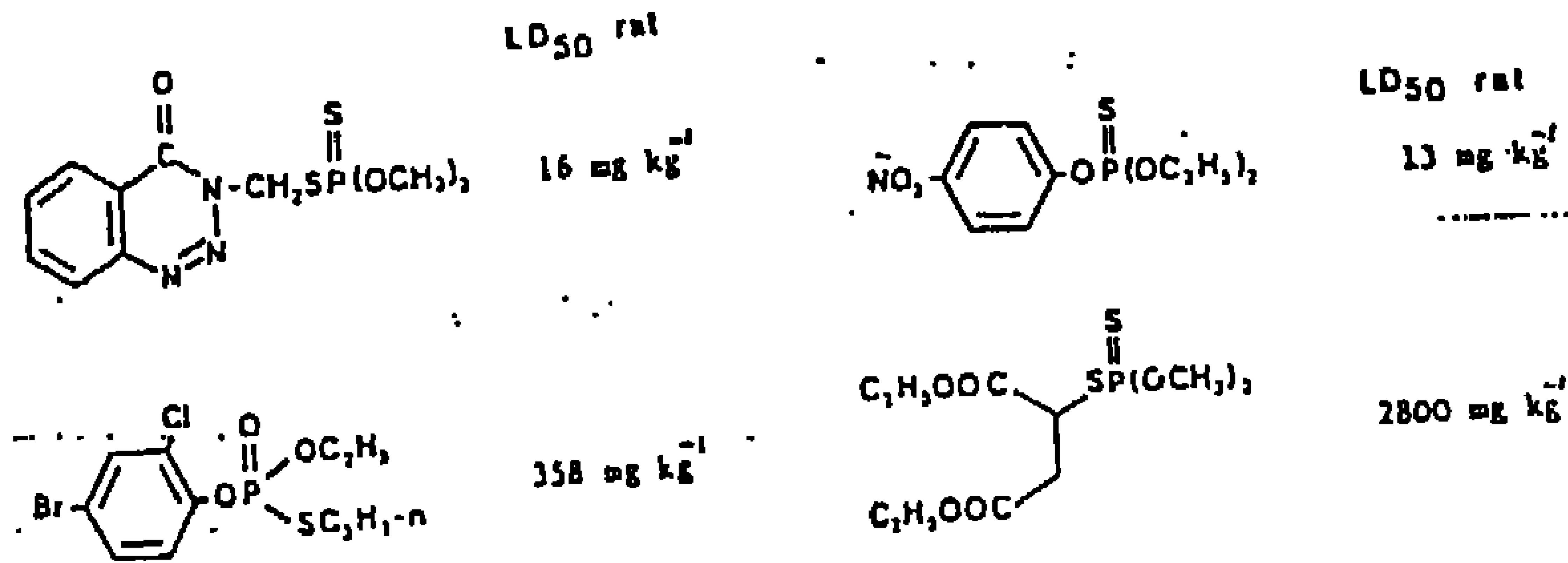
١. ٣. التحويرات الكيميائية

التحويرات الكيميائية تكون الجزء الأعظم من برامج بحوث التخليق. حيث تبدأ بتركيب معين معروف نشاطه الحيوى جيداً. هدف هذه التحويرات مختلف المستوى ولكن المجهودات تتركز نحو تحسين النشاط الحيوى والاختيارية والسمية على الثدييات وعملية التصنيع. التفاوت والتباين الكيميائى يكون محدود بالبداية وهى تمثل نوع من الفن بحق. المبيدات الحشرية من مجموعة الفوسفات تمثل المجموعة الأكبر من

المبيدات الحشرية ذات الصفات الشائعة. لقد اقترح العالم Schrader العديد من التراكيب العامة للفوسفات ذات نشاط إبادى عالى على الحشرات فى عام ١٩٥٠.



لقد تم تخليق عدد كبير من الفوسفات العضوية فى العديد من المعامل على مستوى العالم من خلال التحوير فى المجموعات R1 , R2 مع مجاميع الكوكسى أو أريل أمينو قليلة والمجموعة R3 عبارة عن مجموعة عضوية مرتبطة من خلال الفوسفور مع الاكسجين أو النتروجين. مجموعة R3 (Ac) على وجه الخصوص حورت فى اتجاهات مختلفة.



الاختلافات بين التراكيب الناجحة للمبيدات الفوسفورية العضوية

١. ٤. النماذج الرياضية Mathematical models

البحوث فى اتجاه الموائمة الكيميائية من الأمور المكلفة والشاقة. من الناحية النظرية يمكن الحصول واشتقاق العديد من المشابهات والمشتقات من تراكيب عامة بسيطة. المعادلات الرياضية قد تساعد فى توجيه وترشيد عملية الموائمة ومن ثم تؤدى الى التنبؤ بالمركبات الفعالة. فى السنوات العشرين الأخيرة حدث بعض التقدم نحو تطوير النماذج الرياضية من خلال العلاقة بين التركيب الكمى والفاعلية (QSAR).

الباحث Hansch قاد هذا المجال وقد ساعد النموذج الذى وضعه فى توجيه العمل والبحث الكيميائى. لقد حاول الباحث الربط بين التغيرات فى الاستجابات الحيوية للمركبات المرتبطة مع معايير هامة مثل الحب للدهون والصفات الالكترونية والفراغية الاحلالات.

$$\Delta F^{o}_{BR} = \Delta F^{o}_{E} + \Delta F^{o}_{S} + \Delta F^{o}_{H}$$

Photosynthesis Inhibitors

$$\boxed{BR = k \cdot \pi + k' \sigma + k'' E_s + k'''}$$

$$BR : \log \frac{1}{C_{50}} \quad \text{(Hill Reaction)}$$

معادلات هانش Hansch aquations

٢- البحث والكشف عن الجيل الثالث من مبيدات الآفات

تحتل هورمونات الحشرات التى تسيطر على التطور والنمو مكانة كبيرة فى البحوث التى تغطى هذا الاتجاه. لقد توصل العالم الكبير Wigglesworth ان مركز التطور والتميز يقع فى رأس الحشرة وتم تعريف الغدة المسئولة عن هذا الفعل بغدة "الكوربس اللاتم". لقد فتح هذا العمل الطريق أمام الكشف التاريخى للعالم ويليامز عام (١٩٥٦) للهورمون المستخلص من دودة الحرير الذى يحفز استمرار الشباب أو يداوم استمرار تطور الأطوار غير الكاملة فى الحشرات.

هورمون الحداثة يعمل فى تناغم مع هورمونات الانسلاخ التى تم اكتشافها بواسطة Becker and plagge (١٩٣٩). وأطلق عليها هورمونات الانسلاخ "ecdysones" وهى فى غاية الضرورة لكل انسلاخ فى الأطوار غير الكاملة واجبة الحدوث فى الحشرات كى تنمو وتتطور وتكمل دورة الحياة. لقد تم عزل هذه الهورمونات وتوصيفها عام ١٩٦٥ حيث أن هورمون الحداثة يجب أن يستخدم على الحشرات غير الكاملة محدثا خلل وعدم ترتيب النمو مما يؤدى الى الموت أصبح محط أنظار الباحثين فى جميع أنحاء العالم. لقد قام الباحثان Thompson & Eubel

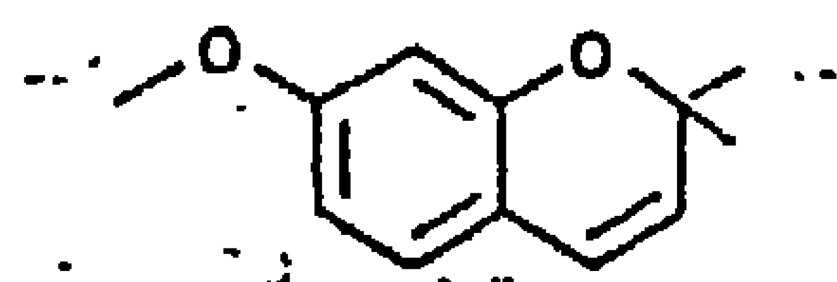
(١٩٦٥) بتخليق أكثر هورمونات الحداثة تأثيرا وشيوعا قبل أن يتم تعريفه فعليا في الحشرات بواسطة البحاث جودى، سكولى، باورز، وانهام، هال، بيرجوت وسيدال (١٩٧٣). لقد أسفرت فترة البحث والتخليق المكثف لمشتقات هورمون الحداثة الى الحصول على سلاسل من المركبات الهورمونية على المستوى التجارى وهى تستخدم الآن فى مكافحة البعوض فى المياه الجارية والذباب فى أماكن التوالد. هذه الهورمونات تمثل الجيل الثالث من كيميائيات مكافحة الحشرات وهى غير سامة تماما على الإنسان وحيواناته.

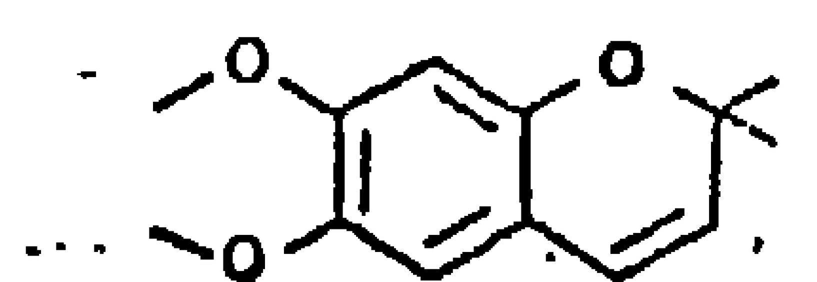
هورمونات الحداثة فعالة فقط على الحشرات خلال الأطوار المتأخرة من تطور الأطوار غير الكاملة. حيث أن معظم الأطوار الضارة عادة غير كاملة فان هورمون الحداثة تعمل متأخرة جدا فى اتجاه منع معظم الضرر الذى تحدثه الحشرات على النباتات. هذا يعتبر مثار للتراجع من الاستمرار فى تطوير هورمونات الحداثة برغم من رؤية البعض من أن هورمون الحداثة يحدث تأثيرات فسيولوجية هامة عند وجوده أو غيابه خلال الأطوار الحرجة من نمو وتكاثر الحشرة. فى وجود هورمون الحداثة تستمر الحشرة فى الطور غير الكامل دون أن تتطور بينما تتطور الحشرة فى غيابه وتصل للحشرة الكاملة القادرة على التكاثر. إذا أمكن معاملة الحشرة بهورمون الحداثة فى الوقت الذى لا يكون متاحا وميسرا فيها سوف تحدث تأثيرات ضارة خطيرة على الحشرة ويحدث خلل فى التطور. هذا معناه أننا يمكن أن نكافح الحشرة ونمنع تطورها عن طريق التداخل مع افراز أو إنتاج هورمونات الحداثة الطبيعية فى الأوقات التى تحتاجها. من الدراسات التقليدية تم معرفة أن استئصال الغدة التى تنتج هورمون الحداثة من الحشرة غير الكاملة سوف تحفز حدوث تطور مبكر الى حشرة كاملة هزيلة. حيث ان هورمون الحداثة ضرورى فى الحشرة الكاملة لتطور مبايض الإناث فان هذا النضج المبكر يعنى حدوث العقم والتعقيم. من الواضح أن مضاد هورمون الحداثة يكون بمثابة مبيد حشرات ذات شوكتان. الأولى تتمثل فى إحداث تطور مبكر للأطوار

الهزيلة الى تغذت (الحد منها في مرحلة احداث الضرر) و/أو إنتاج حشرات كاملة عقيمة مما يحد من الاجيال المستقبلية.

اكتشاف مضاد هورمونات الحداثة

الحشرات والنباتات تتداخل وتتعايش مع بعضها منذ ملايين السنيين وقد طورت العديد من النباتات نظم دفاعية كيميائية لحماية نفسها من هجوم وأضرار الحشرات. من الأسئلة العجيبة التى تراود البحاث ما إذا كانت النباتات قادرة أو تقوم بإنتاج كيميائيات تضاد فعل هورمونات الحداثة. لقد أدى فحص العديد من النباتات التى تعريف مركبين كيميائيين فى النبات واسع الانتشار " Ageratum houstonianvm " تعملان على تحفيز التطور المبكر وتعقيم أنواع من الحشرات ذات التطور Pavro-nebabolous يطلق على هذه المركبات بريكوسينات. عندما تلامس الأطوار غير الكاملة من هذه الحشرات البريكوسينات تتطور مباشرة الى طور الحشرة الكاملة ولكنها تظل عقيمة ومن ثم تموت فى الحال الحشرات الإناث العادية التى تعامل بالبريكوسينات تظل دائمة العقم الأطوار الخليط التطور كما يحدث فى الحقول تتأثر عكسيا بواسطة مركبات البريكوسينات حيث تدفع الحشرات غير الكاملة للتطور الى حشرات كاملة غير ناضجة وجميعها عقيمة للأبد (سلاح ثنائى الفعل).





1.2. Precocenes I and II. Naturally occurring anti-juvenile hormones from *Ageratum houstonianum*.

مركبات البريكوسين II , I والتى تحدث طبيعيا كهورمونات مضادة للحداثة فى نبات Ageratum houstonianum

كيفية إحداث فعل البريكوسينات

لقد اكتشف البحاث Bowers & Martinez-pordo ، (١٩٧٧) أن البريكوسين يعمل على تحطيم الغدة التي تنتج هورمون الحداثة في الحشرات. الآن أصبح معروفا أن البريكوسينات تنشط بواسطة عمليات التمثيل في الحشرات كي تنتج مركب (٤،٣- إيبوكسيد) الذي يتفاعل على البروتينات في غدة كوربس إلا تم ويحطمها. البريكوسينات في هذا المقام توضح المعيار الهام للكيميائيات ذات الاختيارية العالية والتي تهاجم بعض النواحي المرتبطة بالغدد الصماء منتجة ليس تأثير سام فقط وإنما خلل متميز في عمليات التطور والتكاثر بشكل إجباري من الحشرات. أصبح هناك قناعة لدى الباحثين بمقدرة النباتات على تطوير طرق متقدمة للغاية لمجابهة هجوم الأعداء من الحشرات وغيرها من الآفات ومن ثم تعتبر من المصادر الواسعة كي نحصل على مركبات جديدة من الأمثلة الجيدة المبيدات الحشرية من النباتات مثل النيكوتين والبيرثروم والروثينون . الآن أصبح لزاما علينا البحث عن نماذج جزيئية تقدم اتجاهات واقترابات جديدة للحصول على مركبات ذات أنشطة حيوية ضد الآفات في المستقبل. لابد أن تتضافر وتكثف الجهود ناحية عزل وتعريف المواد المسئولة عن حماية النباتات من الآفات.

٣- مسارات جديدة للحصول على كيميائيات مقبولة بيئيا من مصادر طبيعية للادارة المتكاملة للافات

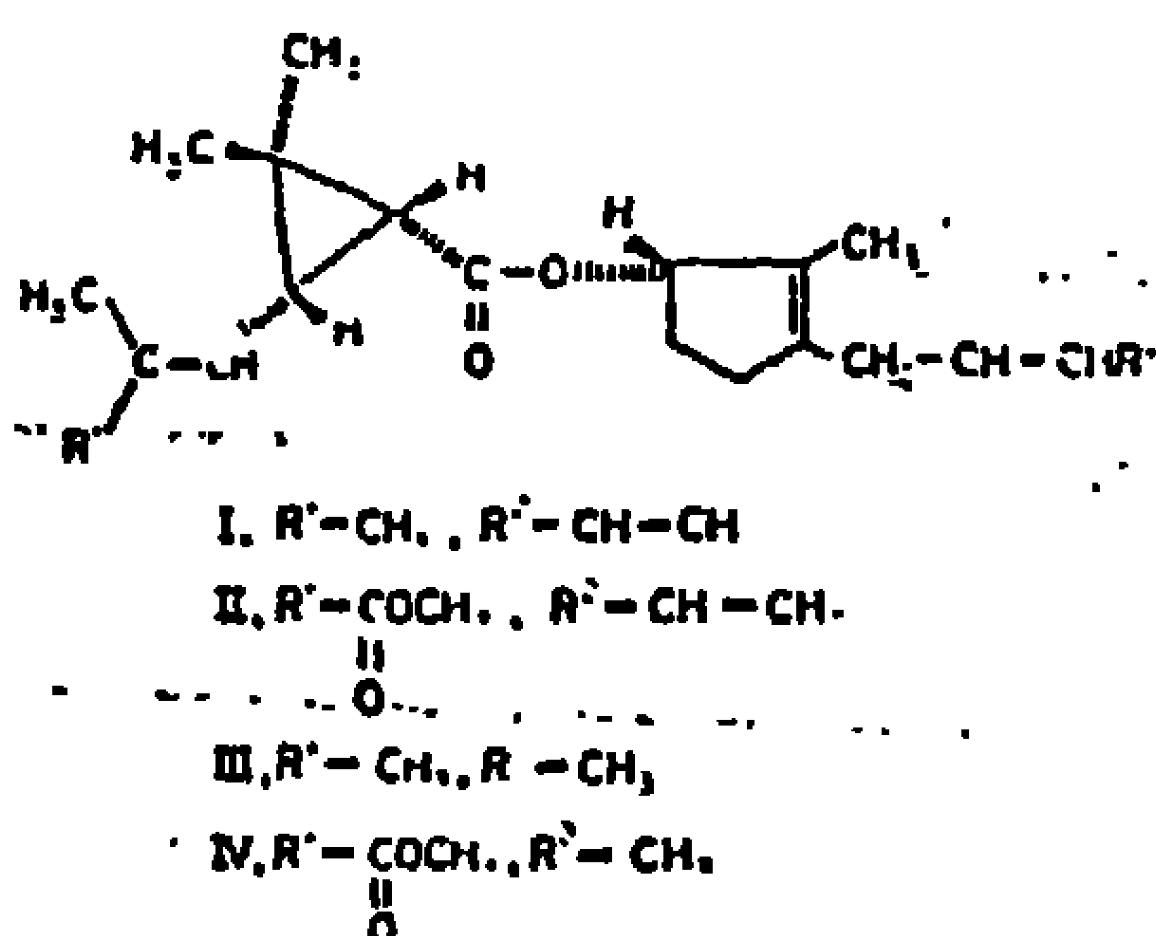
لقد ساعدت ضغوط مشاكل الآفات وتعاظم دور رجالات وتشريعات البيئة مع صعوبة الكشف عن مواد جديدة ومحدودية فترات احتكار المبيدات الجديدة في حالة الكشف عنها وتقييمها وتسجيلها بالإضافة الى المعايير والمتطلبات البيئية وسرعة تطور ظاهرة مقاومة الآفات لما هو موجود من مبيدات على العمل بجدية وتخطيط في سبيل الاستفادة من المصادر الطبيعية في الحصول على مركبات فعالة بيولوجيا . لم يكن هذا بالأمر السهل حيث يستغرق وقتا طويلا بتكاليف رهيبة جعلت من الحسابات الخاصة بالاستثمار من مفهوم الفوائد والعائدات أمرا ضروريا لدرجة أن الكثير من الشركات

بالاستثمار من مفهوم الفوائد والعائدات أمراً ضروريا لدرجة أن الكثير من الشركات التى كانت تعمل فى مجال تخليق مركبات جديدة فضلت الابتعاد عن هذه الصناعة تجنبا للخسائر بعدما استشعرت المصاعب والأخطاء المحيطة بها . لقد صح حدس هذه الشركات والمؤسسات الكبرى حيث تعانى الشركات الكبرى التى قررت الاستمرار فى هذه الصناعة من منافسة غير شريفة من قبل الشركات الوافدة من دول شرق آسيا والهند التى نجحت فى إنتاج المبيدات التى انتهت فترات الاحتكار بشكل مقلد ومتقن وبأسعار لا يمكن تصورها . برغم عدم مطابقة المنتجات للمواصفات إلا أن رخص الأسعار تجب الأمن والأمان والمواصفات القياسية وقد ساعد على هذا الوضع تحرير التجارة العالمية والالتفاف حول التشريعات الدولية فى تسجيل المبيدات وتعظيم الاستفادة من اقترابات المبيدات العامة من المصادر غير الاصلية او ما يطلق عليها العامة Generic او ما يطلب التسجيل السريع علي اساس التطابق مع المركب الاصلي " أنا كذلك Me –too " دون أية اعتبارات بيئية خاصة ما يتعلق بصحة الإنسان .

تصميم الحصول على المبيدات الحشرية

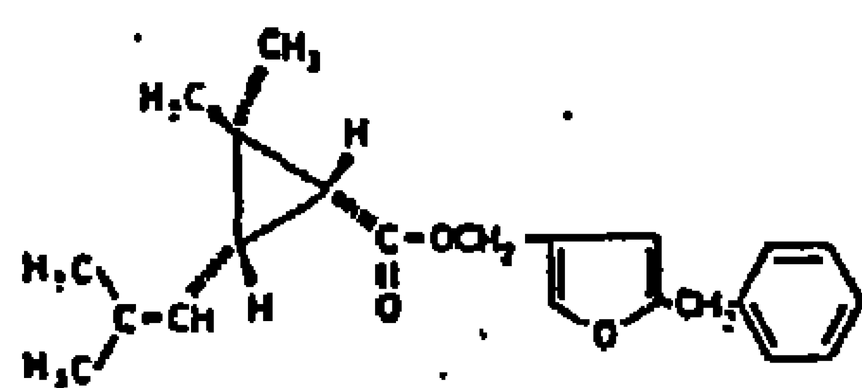
البيرثريودز

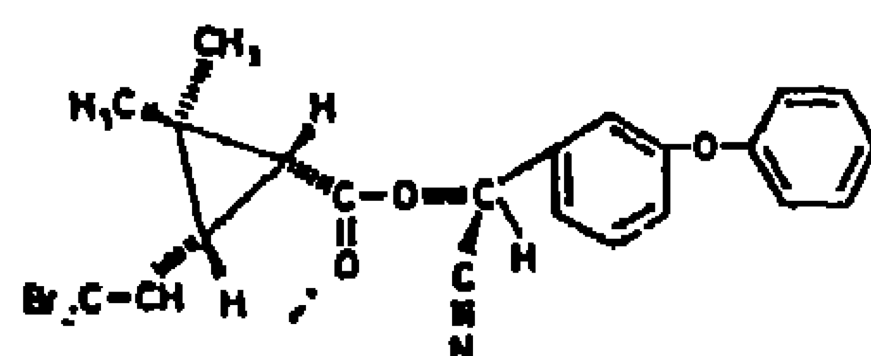
لقد اتضح عند القيام بتصميم الحصول على مبيدات حشرية جديدة اهمية وصلاحية نموذج التراكيب الأنسب يتاتي من المواد الفعالة من المصادر الطبيعية . أفضل مثال عن هذا الاقتراب البيرثرينات . لقد تم الحصول على تراكيب المنتجات الطبيعية بيرثرين I , II وسنيرين I,II من خلال الطرق التقليدية منذ ما يزيد عن ٢٠ عاما . لقد تأكدت هذه التراكيب من خلال الفحص الفراغى بالطرق الاسبكتروسكوبية الحديثة.

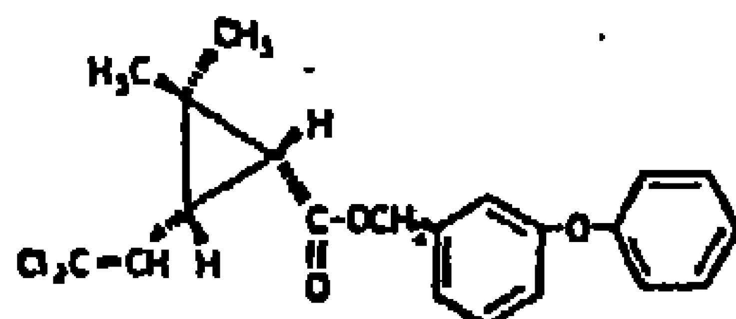


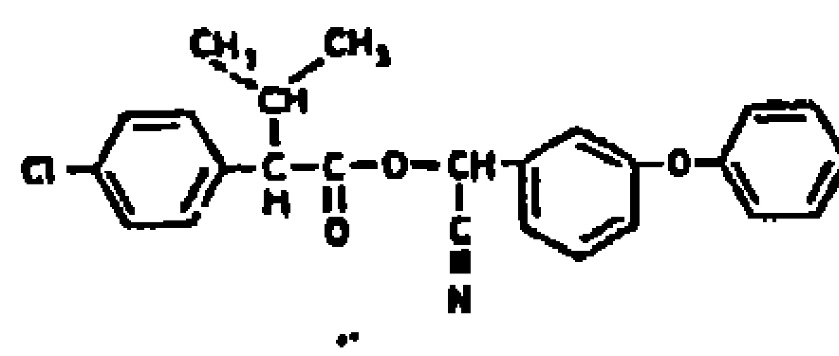
تركيب البيرثرينات والسينيرينيات

لقد استهدفت دراسات التخليق اللاحق بعد هذا الكشف تخليق مشتقات ثابتة ذات سمية منخفضة على الثدييات بحيث يمكن استخدامها بجوار الطعام وفى الصوب وحدائق المحاصيل الطازجة خلال فترة النمو وبعد الحصاد . لقد تحقق ذلك بواسطة العالم الكبير د٠اليوت ومجموعته فى محطة بحوث روثامستيد (Elliott & Jones ، ١٩٧٩) بتطوير مركب الريسمثرين (V, NRDC 104) والبيورسمثرين (vl, NRDC , 107) وقد أكدت هذه المركبات أن المنتجات المخلقة قد تكون أكثر فاعلية عن المبيدات الحشرية الطبيعية.







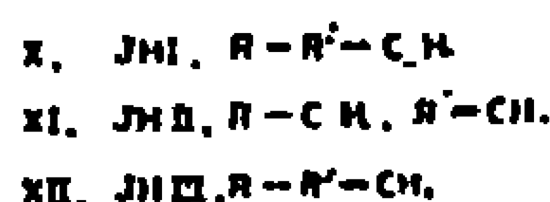


تركيب البيرثرويدز

مشتقات هورمون الحداثة Juvanile hormone analogues

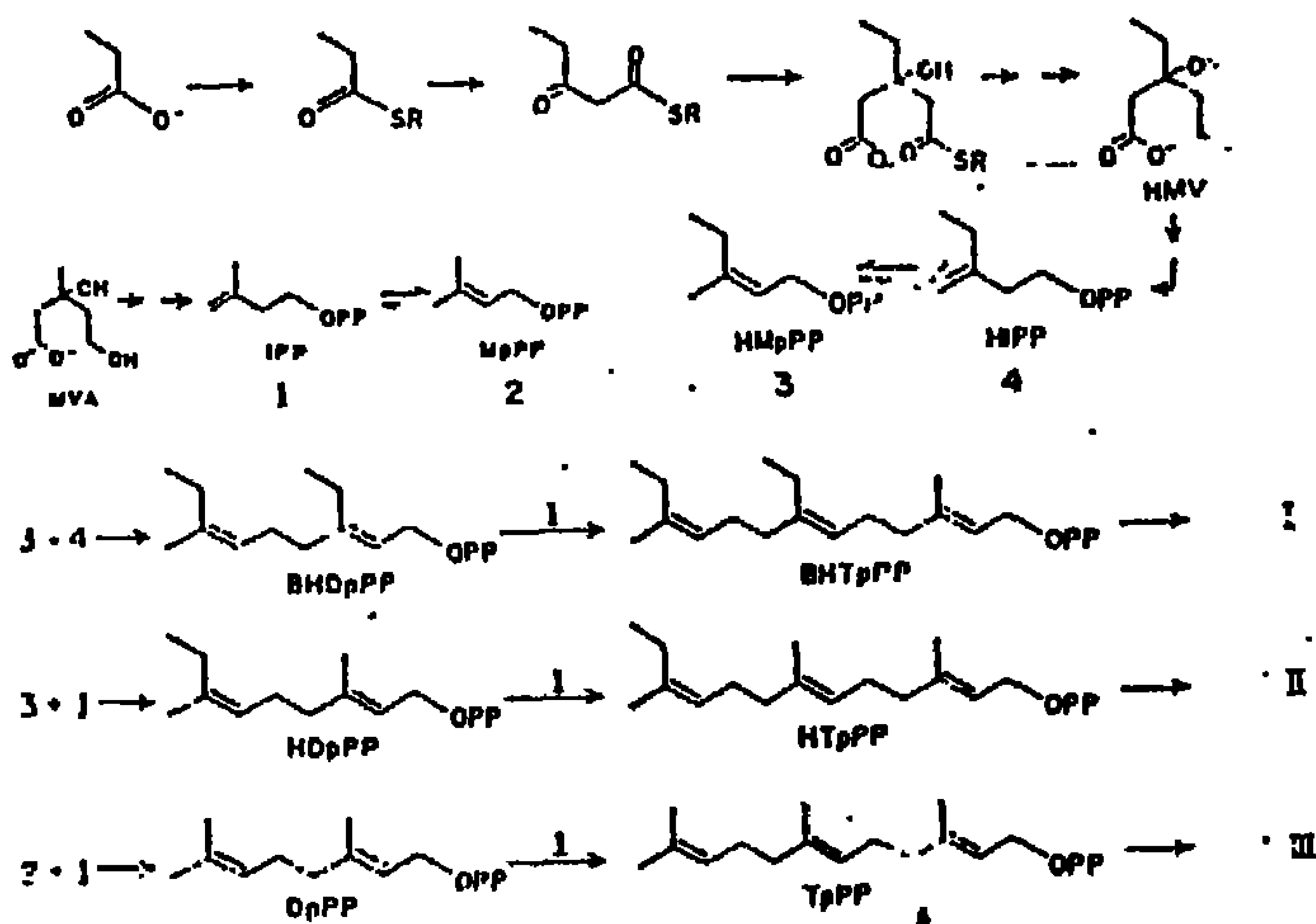
فى نفس وقت الحصول على البيرثرينات المخلقة اقترح أحد الاتجاهات الجديدة فى مكافحة الحشرات استخدام المركبات الضرورية فى عمليات التمثيل العادية فى

الحشرات ولكن فى توقيت غير ملائم فى دورة حياة الحشرة وقد أطلق على هذا الاقتراب الجيل الثالث من المبيدات الحشرية . أو ما يؤخذ فى الاعتبار فى هذا الاتجاه هورمونات الشباب (الحداثة) JH's التى تملك تراكيب سيسكوتيربينويدز (X,X1, X11).



تركيب هورمونات الحداثة I , II , III والنظير المخلق ميثروبريم

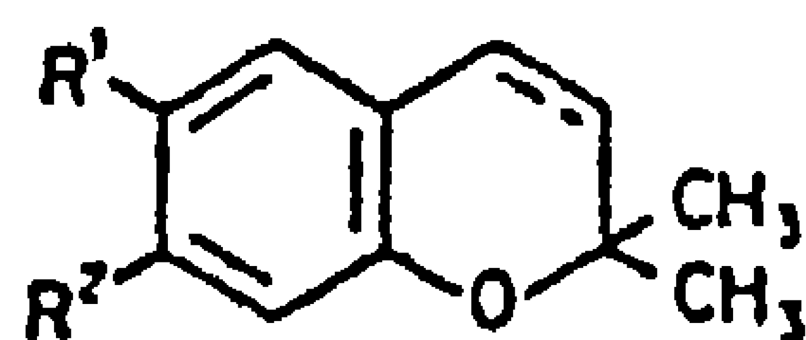
بالتعاون مع د. سكولى فى شركة زايكون وضع الدكتور ريتشارد جينجز أساس التخليق الحيوى لمجاميع ايثايل هورمون الحداثة المشتقة من البروبيونات من خلال أو عبر homomevalonate ووضعوا تصورات عن مسارات التخليق الحيوى لهورمونات الحداثة.



مسار التخليق الحيوى لهورمونات الحداثة I , II , III

مضادات هورمونات الحداثة Anti – allatorpins

التمثيل الطبيعى لهورمون الحداثة فى العمر اليرقى الخامس يؤدى عادة الى البحث عن مركبات تظهر هذا النوع من النشاط وقد حقق هذا الاتجاه نجاحا واقعيا عندما أمكن الكشف عن مضادات هورمون الحداثة بواسطة الباحث Bowers فى أمريكا عام ١٩٧٦ . لقد تم عزل مركبين من هذه المجموعة X111 , X1v وهما البريكوسينات I , III واللتان يحفزان النضج قبل الأوان من مستخلصات بعض النباتات الشائعة Ageratum houstoniamum. من حسن الطالع أن مركبات ٢,٢- دايمثيل كرومينات سهلة التخليق نسبيا ومن ثم كانت متاحة للدراسات الفسيولوجية للتمثيل بواسطة غدة كوربورا – اللاتا تضمن على غير المتوقع الأكسدة العالية للرابطة الزوجية غير العطرية وهدرجة الأكسيد الى ٣,٤-ديول . لقد أمكن الاستنتاج أن الأكسيد تلعب دوراً بديلا فى تحقيق الصفات الخاصة بتضاد هورمون الحداثة .



XIII, Precocene I, $R' = H, R'' = OCH_3$
XIV, Precocene II, $R' = R'' = OCH_3$.

تركيب مضادات هورمون الحداثة بريكوسين I , II

هورمونات إدرار البول Diuretic hormones

التداخل وإحداث خلل فى الهورمونات المدرة للبول فى الحشرات الأخرى قد تمثل كيفية إحداث الفعل فى عدد من المبيدات الحشرية . فى أنابيب ملبيجي ومن ثم تحفز إدارار البول . لقد اتضح أن الهورمون يحدث فى صورتان ذات أوزان جزيئية كبيرة وصغيرة ربما تكون مرتبطة أو غير مرتبطة للبروتينيات .

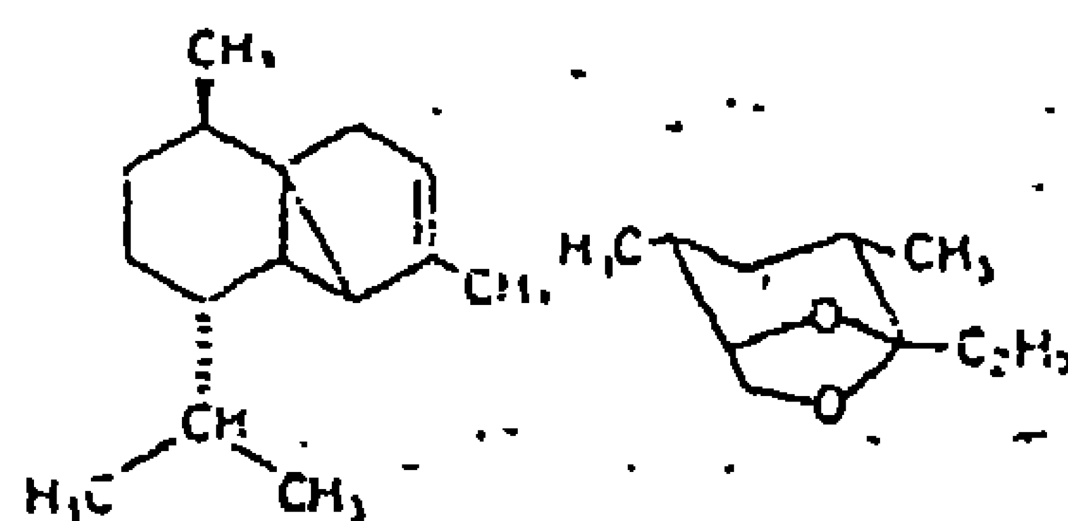
الفورمونات Pheromones

من أقدم الدراسات على الفورمونات تلك التى أجراها Butenandt ومعاونوه عام (١٩٦١) على الجاذب الجنسى فى فراشة دودة الحرير وثبت أن المركب المسئول عن هذا الجذب هو ترانس –١٠ دسيس –١٢– هكساديكادانيول . لقد تأكد هذا التركيب من خلال التخليق الكيميائى . بعد ذلك تتابعت الأبحاث والدراسات على الحشرات الأخرى حيث أمكن تعريف المادة الموجودة فى ملكة نحل العسل ترانس –٩– أوكسو –٢– ديكينويك أسيد . لقد أدت هذه البحوث الى بذل مجهودات مضنية مع الحشرات من رتبة حرشفية الأجنحة خاصة فى اتجاه تعريف الفورمونات الجنسية فى الإناث . لقد اتضح أنها تتكون من سلسلة متوسطة (ك – ك) من الكحولات غير المشبعة أو ما يقابلها من الخلات وهى تكون المجموعة الكبرى من الفورمونات التى أمكن تعريفها . من المثير للدهشة إمكانية تخليق هذه الفورمونات بشكل سهل ومباشر مما جعلها متاحة بشكل كبير للاختبارات الحيوية وغيرها .

لقد حظيت الحشرات من رتبة غمدية الأجنحة Scolgtodae اهتمام كبير لأهميتها وخطورتها على أشجار الدردار الألمانية والمرض الذى يفتك بها . بالرغم من أن طبيعة المركبات وشدتها وخاصة تلك الشبيهة بالفورمونات معروفة إلا أن مشاكل التطبيق مازالت كثيرة ومحدودة . من الأنواع الثلاثة من الكيميائيات المعروف مسئوليتها عن جذب الخنافس لأشجار الدردار α– كوبابين (XV) وهو ناتج تمثيل فى الشجرة وهو يشترك فى إحداث الجذب الأول (الشكل ١–٣٤) . المركبين الآخرين ٤– ميثيل –٣– هبتانول (xv1) والملتيسترياتين (XV11) يشتركا فى الجذب بين الخنافس الذكور والإناث ويعملا تجمع . التركيب الفراغى الكيميائى لهذه المركبات معروف بشكل دقيق .



XVI



مركبات ١– الفا – كوبابين (XV) ٤– ميثيل –٣– هبتانول (XVI) وملتيسترياتين (XV11) .

جدول (٢-٢) : أهم الاختلافات بين الفورمونات والمبيدات الحشرية

عامل التمييز	الفورمونات	المبيدات الحشرية
السمية	غير سامة	سامة بوجه عام
الانهيار	قابلة للانهيار السريع	تنهار ببطىء
	ليست لها مشاكل مخلفات	لها مشاكل مخلفات
الاختيارية	اختيارية	غير اختيارية
المقاومة	لا تتكون لها مقاومة خلال ٥-١٠ سنوات	الحشرات تكون مقاومة لكل أنواع المبيدات
الانفراد المتحكم فيه	سهلة الانفراد	صعب الانفراد بسبب السمية العالية
ميعاد التطبيق	تستخدم فى أى وقت	وقت التطبيق فى غاية الأهمية
	تفيد كأسلوب وقائى	
	تستخدم فى أى وقت من مراحل نمو النبات	هناك قيود على الاستخدام
المساحة	يفضل مساحات كبيرة	أى حجم من المساحات
التكاليف	مكلفة للغاية بسبب تعقيد المركب	غير مكلفة
	تتطلب كميات صغيرة	تتطلب كميات كبيرة
التصميم	ضرورة تنفيذ برامج تعليم وتدريس	الفلاحين عندهم خبرات كافية

٤- البحث عن كيميائيات زراعية بخلاف المبيدات جديدة من المصادر الطبيعية

المصادر الطبيعية للمركبات الكيميائية ذات الأنشطة البيولوجية فى الحشرات والنباتات والكائنات الدقيقة الممرضة للنباتات تقدم مدد مستمر لصناعة وتجارة الكيميائيات الزراعية فى البحث عن منتجات جديدة تفيد فى مكافحة الآفات وتحسن من إنتاجية المحاصيل . الأقران يجب أن تكون ذات صفات بيولوجية وطبيعية أفضل من الأصول الطبيعية. المراكز البحثية فى معظم إن لم يكن جميع الشركات العالمية الكبيرة

تركز الآن مثال ذلك ما يجرى فى أحد مراكز البحث العلمى التابع لشركة شل آنذاك ونخص بالذكر:

١. أدت البحوث الجارية فى اتجاه الحصول على مضادات حيوية مضادة للفطريات الى اكتشاف أحماض البوليتيك من فطر الغاريقون السام toodstool (Boletus elegans) .

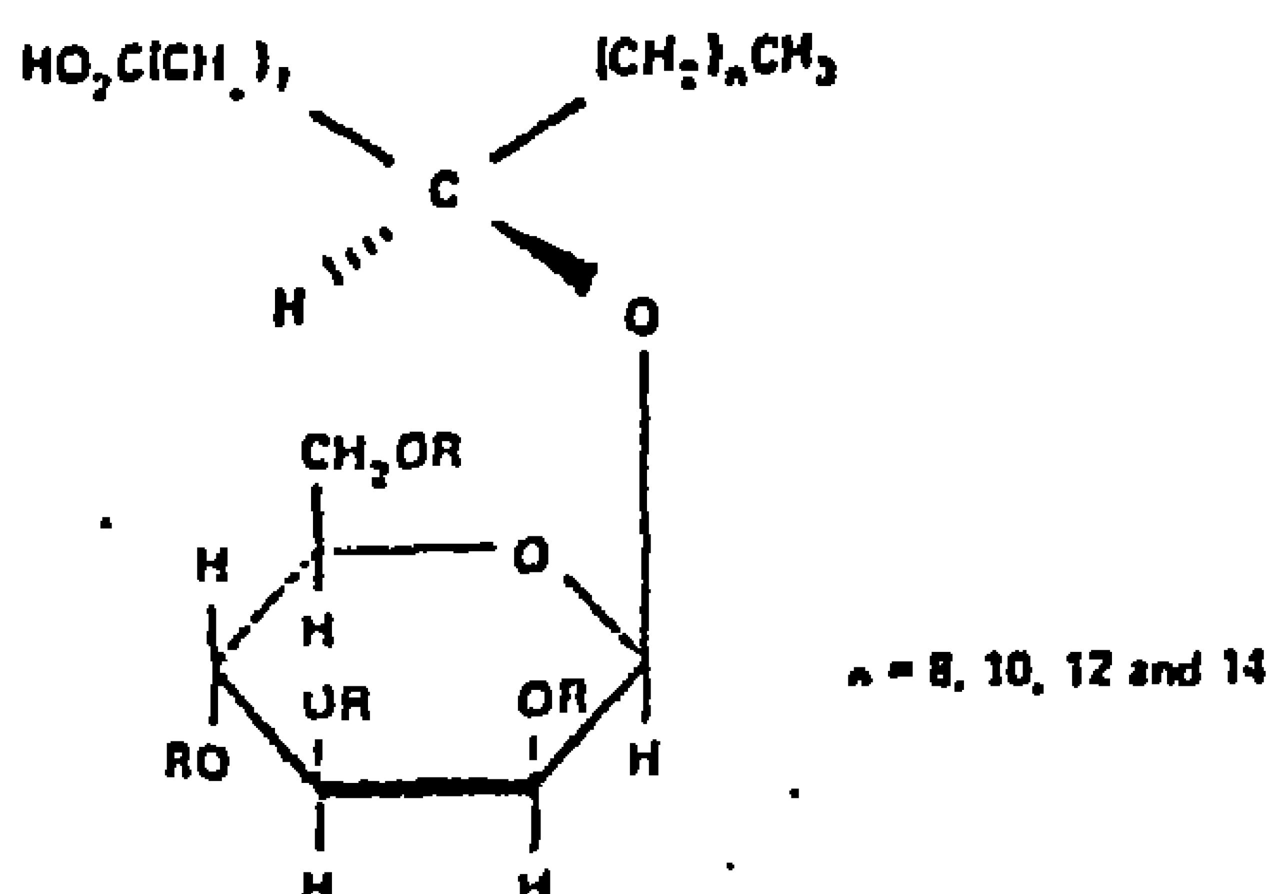
٢. لقد تم فحص تقنيات الدفاع الطبيعية ضد هجوم الفطريات فى العنب والأرز . لقد تم توصيف المركبات الكيميائية المسئولة عن هذه التقنيات وهى فينيفيرين والموميلاكتونات على التوالى .

٣. الأحماض الأمينية ذات التراكيب الجديدة عادة تقسم ضمن المنتجات الطبيعية الفعالة بيولوجيا من هذه المركبات السيكلوبيوتان أمينو آسيد وكذلك أزابسيكيــك (١,٢,٢) هكسان أمينو آسيد من البذور المقاومة للحشرات أتيليا هيربنت سميثن.

أحماض البوليتيك boletic acids

لقد وضع برنامج مكثف استهدف الكشف عن مضادات حيوية جديدة من الميكروبات كى تستخدم فى مجابهة الأمراض الفطرية النباتية . لقد كان الاقتراب كلاسيكيا . لقد أظهرت مترشحات فطر الغاريقون وبعض أشجار الصنوبر من بيئة الدكستروز كفاءة مضادة للفطريات خارج الكائنات الحية وكذلك أظهرت أهمية واهتمام فى النشاط المضاد داخل عدد من الممرضات النباتية.

لقد أظهر الفحص الاسبكتروسكوبى والطرق الكيميائية الأخرى أن هذا المضاد الحيوى عبارة عن خليط من الجليكوليبيدات المتماثلة أطلق عليها أحماض البوليتيك (I) كما أن وضع مجاميع الأسيتات والمالونيت على شق المانوز B-D مازال غير معروف.



تركيب أحماض البوليتيك والاللوبوليتيك

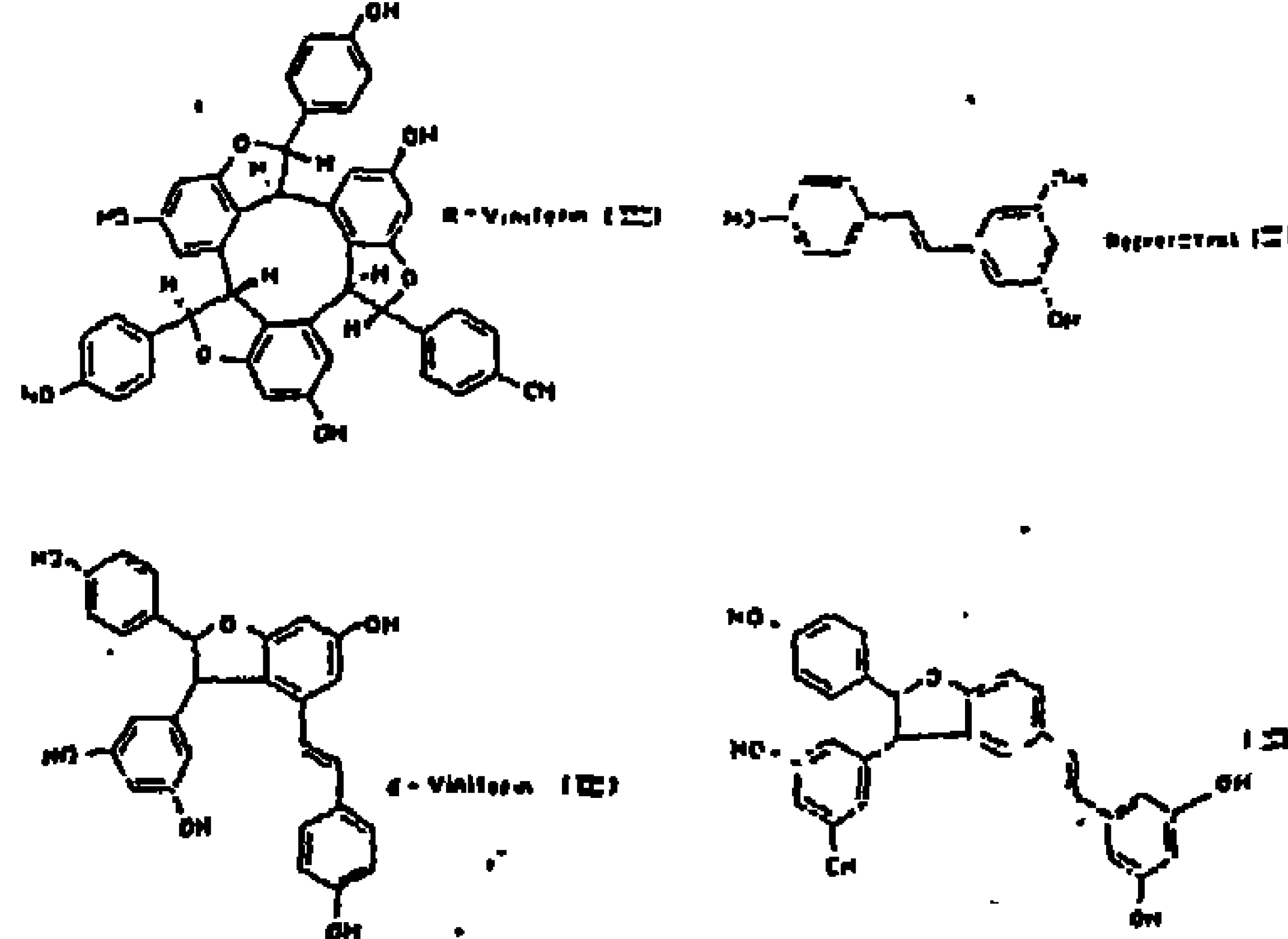
تركيب أحماض البوليتيك تسمح بإمكانية الاتزان بين صوز اللاكتون والهيدروكسي للاحماض ونصف المالونات والاسترات الثنائية . هذه الصور موضحة بيانا فى الشكل (٢-٣٦) وقد تكون مسئولة عن :

هذا النوع من الاتزان بين صورة حامض اللاكتون والايدروكسى للجليكوسيدات الأكثر تعقيدا للأحماض الدهنية الايدروكسيلية الأخرى من المصادر الفطرية والنباتية لوحظت من قبل بحاث آخرين (spencer&Tulloch Hill ، ١٩٦٨). لقد تم تعريف الصفات المضادة الحيوية لبعض الجليكوسيدات الطبيعية للأحماض الدهنية الايدروكسيلية. (Kawasati&Okabe ، ١٩٧٠، Kazamaeir&Wogner، ١٩٧١). أحماض الاللوبولتيك (شكل ٢-٣٥ – II) (عبارة عن أحماض البوليتيك ناقص الأسيتات والمالونات على المانوز) ذات فعالية أربعة أمثال أحماض البوليتيك

الفينيفيرينات Viniferins – فيتوالكسينات من العنب

الفيتوالكسينات هى المركبات المضادة للفطريات والتى تنتج فى أوراق العنب بسبب الإصابة والعدوى والضرر بالفطريات . لقد كان فى الإمكان عزل ثلاثة فيتوالكسينات نقية من أوراق العنب المصابة أو المعرضة للأشعة فوق البنفجسية وقد أطلق عليها الفا ، جاما ، دلتا فينيفيرينات. لقد أقترحت التراكيب III , IV للألفا والدلتا فينفيرين على أساس الفحص والدليل الاسبكتروسكوبى . لم يتم الكشف عن أى من الفينفيرنيات فى أوراق نباتات العنب السليمة والصحية . على نفس المنوال يمكن

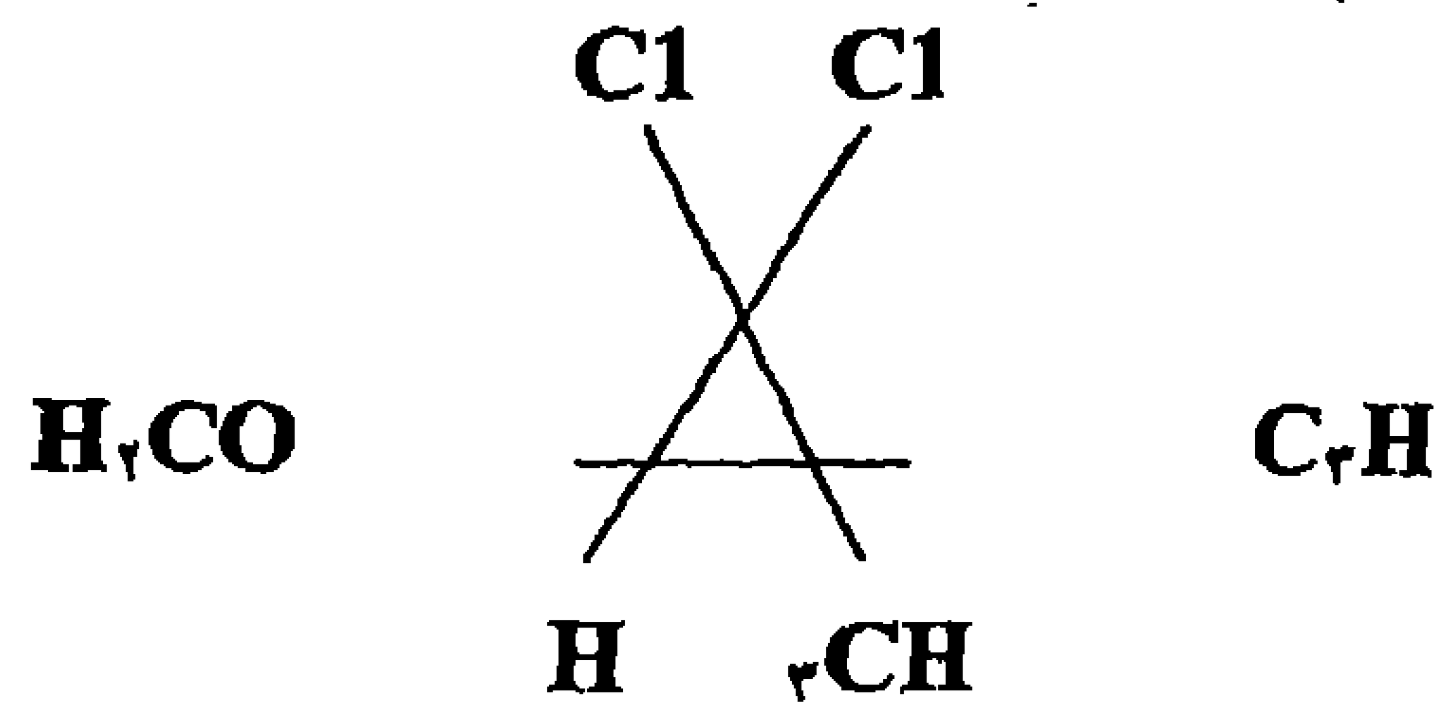
الكشف عن التراى هيدروكسى – ترانس ستيلبين وريسفيراترول ((v فقط فى الأوراق المصابة والتى حدثت فيها أضرار من جراء الإصابة بالفطريات المرضية.



تراكيب الفا ودلتا فينفيرنيات ((IV , III والريسفيراترول مونومير ((v والديمر ((v1

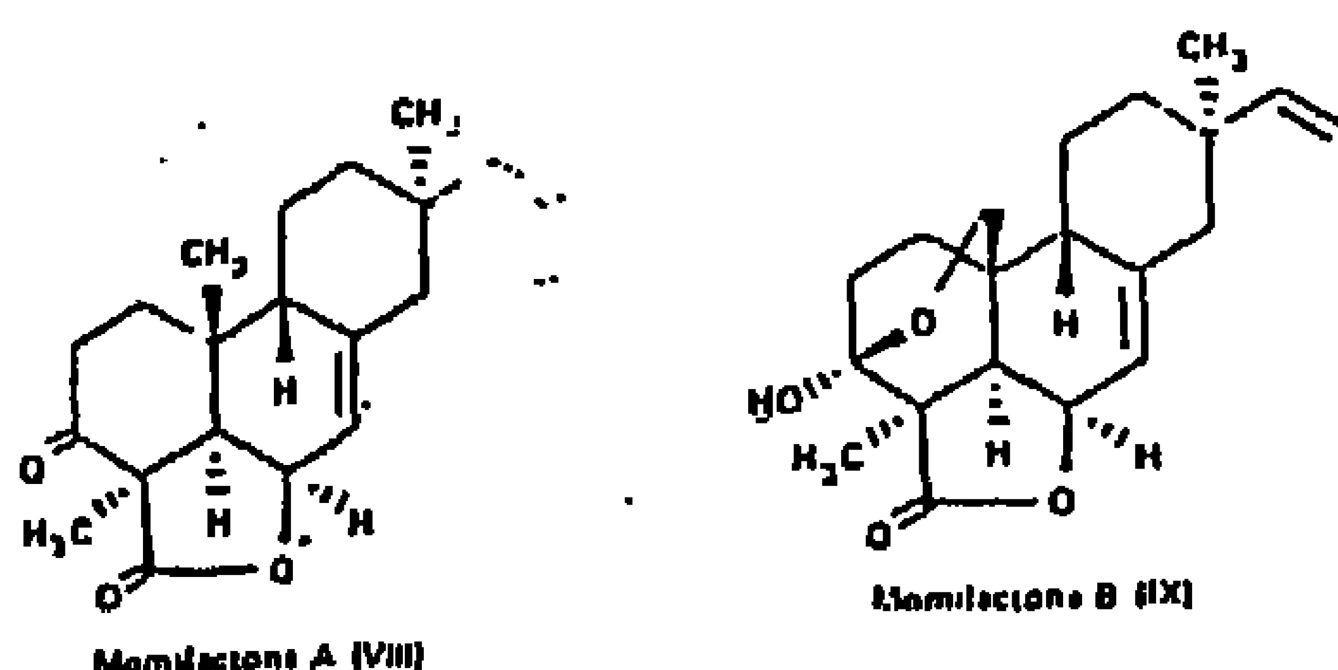
التنشيط الكيميائى لتقنيات الدفاع المضادة للفطريات فى الأرز

لقد أمكن إثبات أن المركب ٢,٢- دايكلورو – ٣,٣- دايمثيل سيكلوبروبان كاربوكسيليك آسيد ((v11 يستطيع مساعدة نباتات الأرز فى الدفاع ضد مرض اللفحة المتسبب عن الفطر بيريكيولاريا أوريزا . أدى التعريض للأشعة فوق البنفسجية فى أوراق الأرز الى إنتاج مركبين من الفيتوالكسينات بينما لم تنتج مع المعاملة المسبقة بالمركب مضاد الفطر WL28325 .



L 28325 (v11)

لقد تم عزل الفيتو الكسينات وتعريفها وقد وجد أنها بيتا بايماراادين دايتربينات وموميلاكتونات (Δ (v111 و ((B Ix وقد سبق عزلهما كمنظم نمو نباتي ومثبطات للنمو من سنابل الأرز (Kato وآخرون، ١٩٧٣، ١٩٧٧).



أحماض أمينية جديدة من بذور النبات البقولى Ateleia herbert

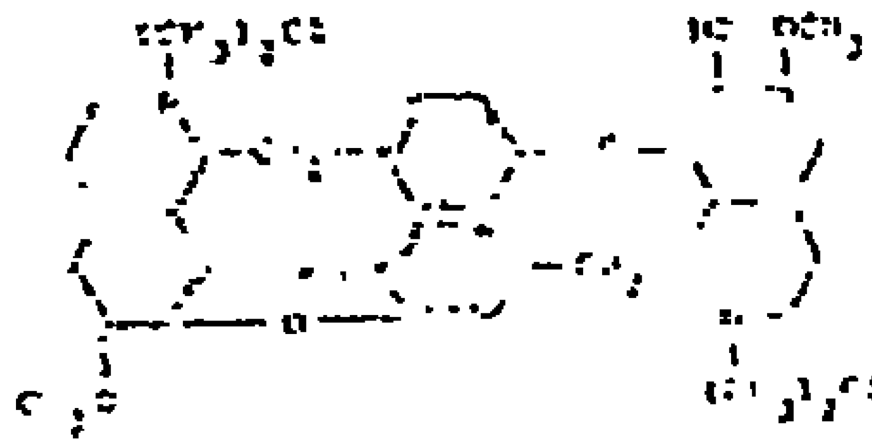
لقد أدى تحليل الأحماض الأمينية الحرة غير البروتينية (غالبا المركبات الواقية الفعالة) فى بذور هذه الأنواع الى الكشف عن وجود تركيزات كبيرة لحمض أمينى حامضى وآخر قاعدى والتى لم تعرف من قبل من خلال الفصل الكروماتوجرافى أو الكهربى. لقد وجد أنها ذات تركيب حلقى خماسى (سيكلوبيوتان) غير عادى . التراكيب الكيميائية هى ٤،٢- ميثانوجلوتاميك آسيد ((X وكذلك ٤،٢- ميثانوبرولين ((X1 .

دور الصناعة فى بحوث المركبات الطبيعية

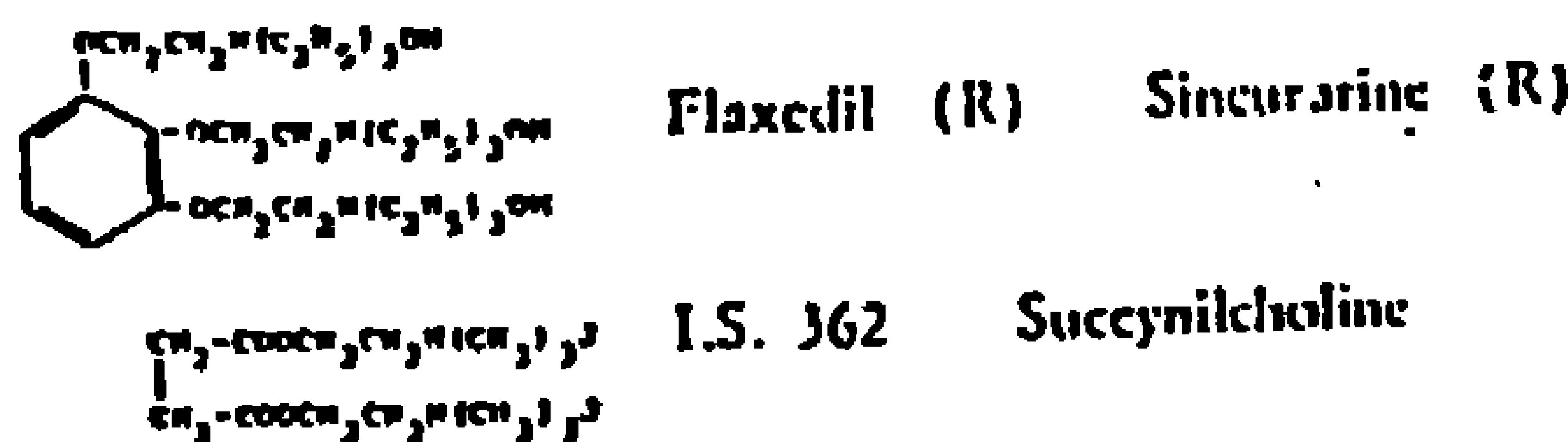
من المؤكد أن الصناعة لها دور خاص بما لديها من إمكانيات بشرية وعلماء ومعامل وأجهزة متقدمة ومهارات وتاريخ طويل فى البحث وتطوير المبيدات بكل أنواعها. من جهة أخرى فان تعاون الصناعة مع الهيئات والمؤسسات العلمية الأخرى يسهل كثيرا فى الحصول على تراكيب كيميائية متميزة جديدة .

ثالثا: الاقترابات الصناعية للاستفادة من المركبات الكيميائية الطبيعية ومشتقاتها فى وقاية المزروعات

لقد قدم الباحث E.Knosli بشركة سيبيا-جايجى انذاك - بازل - بالكلام عن التركيب الكيميائى لمركب د- تبوكورارين d-Tubocurarine وهى مادة لا صلة لها بوقاية المزروعات .

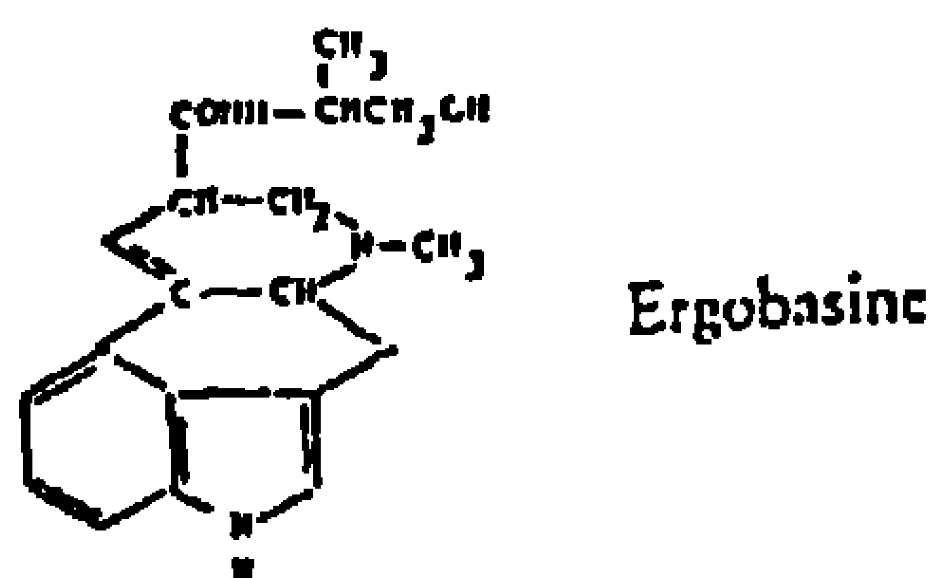


هذه المادة تكون المستحضر الذى يجهز ويستخدم كسم فى السهام arrow poisons وهو يتميز بصفات يجعله يؤثر على الجهاز العصبى. لقد أدخل المركب فى التخدير الجراحى فى الأربعينيات كمادة تسبب ارتخاء العضلات . لقد استخدم الباحث حدس الحضور فى وظائف أملاح الأمونيوم الرباعية مع محاولة التذكرة والإشارة لما حدث في معهد باستير بباريس من قبل العالم دانييل بوفيت ومعاونوه ونفس الشيء فى معهد سوبيريرو دى سانيتا بإيطاليا فى بداية الأربعينيات . لقد وصل به العمل على هذا النموذج الى الحصول على تراكيب أكثر بساطة ذات صفات محسنة حتى وصلت الى مستوى الاستخدامات الاكلينيكية كما فى حالة المركبات التالية:



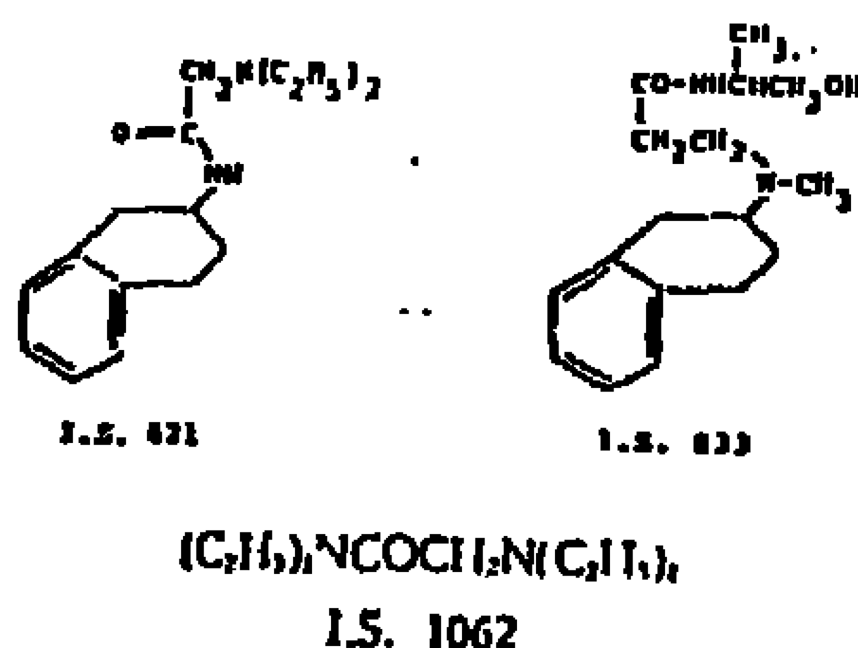
(Bovet D. *et al.*; 1949)

بعد سنوات قليلة زاد اهتمام البحاث فى معهد دى سانتا فى تركيب القلويدات المشتقة من حمض الليسرجيك Lysargic acid وهو:



Ergobasine

فى ذلك الوقت تركز الاهتمام على الشق تتراهيدرو – بيتا – نافثيل أمين للجزىء. لقد وجد البحاث أن هذه التراكيب البسيطة والتى أخذت الأرقام الكودية I.S.٦٢١ و I.S.833 ذات نشاط سام على الحيوانات Oxytoxic كما لوحظ مع المركب تترإثييل جلايسين اميد I.S.1062 الموضح فى التركيب النباتى التالى :



لقد خلص الباحث الى أن تحليل ما أجرى وما تم إنجازه يجعل المرء ينظر لهذا الموضوع من زاويتين رئيسيتين :

١. البحث فى الطبيعة عن تراكيب خارجية قد تملك أنشطة مطلوبة ضد كائن ما مستهدف كما فى النيكوتين والبيرثرينات .

٢. البحث فى كائن ما عن تراكيب داخلية المنشأ endogenic ذات مقدرة على تنظيم النشاط البيولوجى كما فى حالة هورمونات الحداثة وجاذبات الجنس فى الحشرات والفورمونات والايثيلين والاندول أسيتيك آسيد .

هذه الاقترابات قد تؤدى الى الحصول على تراكيب مناسبة فعالة ضد آفات أو كائنات مستهدفة لتحقيق أهداف معينة حتى المستوى التطبيقى . فى بعض الحالات لا

يرقى المركب لمستوى التطبيق الميدانى ولكنه يؤخذ كدليل عن التراكيب المبشرة الواعدة تهدى الكيميائى فى مسيرة البحث عن تراكيب جديدة متميزة .

يميل كل من يتناول موضوع المركبات الطبيعية ودورها فى وقاية النباتات استخدام تعبيرات مثل التركيب الدليل أو القائد Lead أو تباينات التركيب structural variation ومتطلبات لا غنى عنها مسبقة للتطبيق العملى prerequisites .

الطرق التى تؤدى لإيجاد تراكيب جديدة

فى مجال المبيدات الحشرية يحرص الكيميائى على تحديد نماذج طبيعية تثير الاهتمام من البداية . خلال الأربعين عاما الماضية وجه الكيميائى اهتماماته بشكل كبير نحو التراكيب الطبيعية من منطلق وحقيقة أن بعض من هذه التراكيب أظهرت فاعلية متميزة ولو أن هذا النشاط لا يمثل نهاية المطاف . فى بعض المجالات قد يصل تصور الباحث الى طريق مسدود . بالرغم من حقيقة أن أفراد ضخمة من أقسام متعددة من الكيميائيات قد تم فحصها فانه فى مجال المبيدات الحشرية كمثال أدت أربعة أقسام فقط الى الحصول على مركبات فعالة مفيدة وهى كما نعرفها جميعا أقسام الثيوسيانات ، الايدروكربونات الهالوجينية ، إسترات الفوسفور ، الكربامات . فى بعض الأحيان يقع الكيميائى فريسة للتقاليد والأعراف السائدة فى مجال عمله وقد يعانى من ردود الأفعال السلبية التى تقف عقبة فى اتجاه تطوير مركبات جديدة .

ثبات التراكيب الجديدة Persistency

فى كثير من الحالات يكون ثبات ودوام التأثير مطلوب بسبب ضرورة الاستمرار فى مكافحة الآفات المستهدفة على امتداد فترة زمنية محددة . هذا بالرغم من أن الحملة ضد الناقلات الحشرية التى تحمل مسببات الأمراض الاستوائية قد لاتتطلب أكثر من معاملة واحدة فى الموسم كل عام . مبيدات الحشائش الاختيارية يجب أن تكافح الحشائش المنبتة حتى وقت لا يعانى فيه المحصول من المنافسة مع الحشائش . كل هذه الحالات تستوجب اختفاء المركب بسرعة بعد أن يحقق الغرض من استخدامه .

فى متوسط الحالات فان التراكيب الطبيعية عندها فرصة أفضل كى تنهار فى فترة زمنية معقولة مع احتمالات أن تكون نواتج انهيار مخلفاتها بسيطة وأساسية . حيث أن المكونات الأساسية للمركبات الطبيعية تتكون تحت ظروف طبيعية فأنها تنهار عادة تحت الظروف الطبيعية . حيث أن انهيار هذه المركبات يكون سريعا جدا فان معايير التضاد التى تقابلها يجب أن تؤخذ فى الحسبان كما فى حالة اعتبار أساليب خاصة فى تجهيز المستحضرات الخاصة بها .

التراكيب الطبيعية المحورة يجب أن تبحث كل حالة على حدة . تجدر التذكرة فى هذا المقام بأن مجرد إدخال مجموعة ميثيلين تستطيع أن تغير بشكل كبير جدا انهيار بعض التراكيب كما فى حالة الكحولات الآتية :

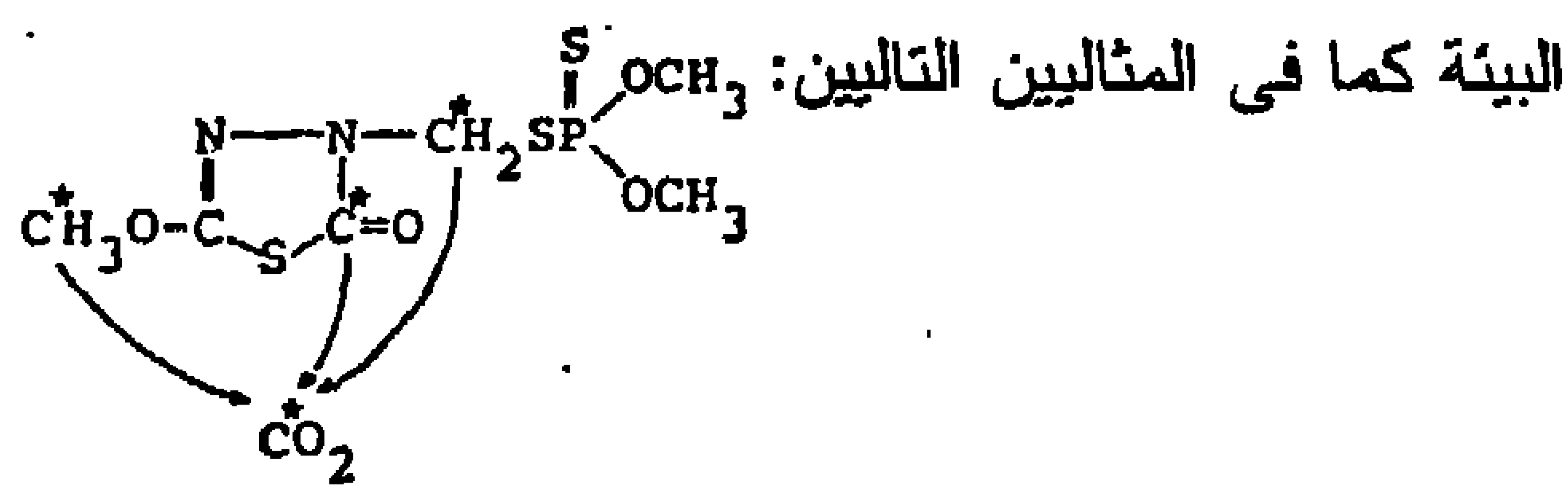

$CH_3\ (CH_3)_9CH_2CH_2OSO_3Na$


$CH_3\ (CH_2)_9CHCH_2OSO_3Na$


CH_3

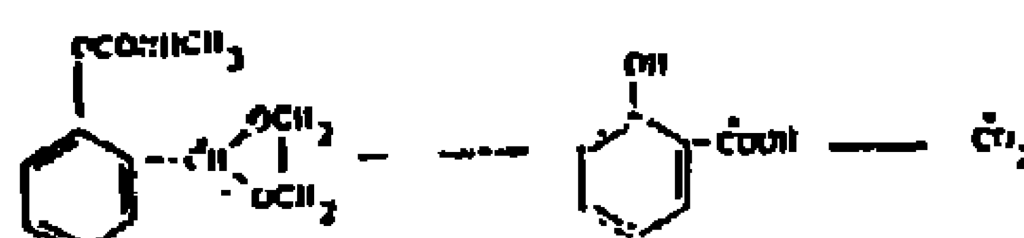
FISCHER W.K,(١٩٦٨)

سرعة التحطم الحيوى للسلسلة المتفرعة ك ١٣- المنظف المساعد تقل بشكل كبير عندما تقارن بالمشتق ك ١٢. هذا النمط من الانهيار يوجد أيضا فى العديد من التراكيب الطبيعية وهو قد يؤدى بالانهيار الى نواتج تمثيل نهائية تتوافق وتختلط مع البيئة كما فى المثالين التاليين:



(Duruis G. *et al.*, 1971)

حيث تمثيل ٤٥٪ من المركب فى ثلاثة أسابيع



فى الوقت الحالي يضع الكيميائى الذى يعمل فى التراكيب الطبيعية فرضيات انهيار المركب تحت الاعتبار بشكل أكبر مما كان يعتبر فى الماضى. فى حالة مشتق ٤،٣- دايكلورو المناظرة تكون سرعة المعدنة أقل كثيرا.

وخص بالذكر البيرثرينات والبيرثريودز وبكتريا الباسيلليس ومشابهات هورمون الحداثة . المواد الطبيعية وغير الطبيعية عليها نفس المحددات فى هذا الخصوص حيث تعانى جميعا من تطور المقاومة. هذا يؤكد استمرار الصراع بين الإنسان والآفات. يبدو أن الجاذبات بعيدة عن هذه الظاهرة حيث أنها تعمل على جذب الحشرات لمكان ما فيه نهايتها بواسطة الوسائل الطبيعية أو الجرعات الكبيرة من الكيميائيات. هذا الاقتراب يقدم ميزات كبيرة فى اتجاه المحافظة على البيئة. بالرغم من أن محدودية هذه الطريقة يتمثل فى التخصص المتناهى وأن درجة الفاعلية بعيدة تماما عن تحقيق ١٠٠% فان عدد كافى من الإناث يحدث له إخصاب تأكيدا لاستمرار الأجيال والحياة والصراع.

التقييم التوكسيكولوجى

مرة أخرى لا يوجد اختلاف أساسى بين المركبات الطبيعية وغير الطبيعية بالنظر الى التقييم والطرق المتبعة فيه. لقد سجلت السمية المتناهية مع ممثلى هذين القسمين كما يلى:

الجرعة النصفية القاتلة LD٥٠ على الأرانب ٠،٠٢٣ -٠،٠٤٥ مللجم / كجم	تى سى دى دى
الجرعة النصفية القاتلة LD٥٠ ٠،٠٠٠٠٥ مللجم / كجم	بويتولين

لذلك فان إجراء وتنفيذ برامج التقييم العادية المطلوبة هذه الأيام مطلوبة بإلحاح وضرورة على مركب متوقع تطويره للاستخدام العملى. ليكن معلوما أن الاستنتاجات التى يمكن الحصول عليها من المشتقات المماثلة محدودة للغاية. دعنا نعود للتذكرة بالاختلاف الكبير الذى أحدثه إدخال مجموعة ميثلين ك ن ٣ أيد: ك يد٣ ك يد٢ أ يد.

البحث عن مركبات ذات صفات توكسيكولوجية محسنة من مصادر طبيعية تجابه بمنافسة كبيرة من المركبات غير الطبيعية. من سوء الطالع أن النظرة العالمية للمبيدات على مستوى العالم تتمثل فى " المبيدات عالية السمية و الثانية ".

من المثير للدهشة المدى الواسع من قيم السمية الحادة للمركبات من الأصول الطبيعية :

Scillirosid	LD_{50} rat	0,5-0,7 mg/kg
Strychnine	LD_{50} rat	1-30 mg/kg
Blasticidin S	LD_{50} mouse	39,5 mg/kg
NRDC 143	LD_{50} rat	1'500 mg/kg
Validamycin A	LD_{50} rat	>20'00 mg/kg
Altosid ®	LD_{50} rat	>34'600 mg/kg

(MARTIN H. and WORTHING C.R., 1974)

بالطبع فان صورة المركبات الطبيعية فيما يتعلق بالتأثيرات السامة المزمنة تكون أفضل بسبب التخصص والاختيارية ومحدودية النشاط بالإضافة الى سهولة الانهيار الحيوى. من الأمثلة التقليدية التى تؤكد هذا القول الفعل المسبب للأورام للأفلاتوكسينات. مما يحذر البحاث من خطورة التعميم.

تقييم السلوك البيئى

لقد ذكرت بعض النواحى الهامة عن التوافق البيئى للمبيدات كما هو الحال مع النواحى التوكسيكولوجية لذوات الدم الحار والثبات والانهيار الحيوى . يتبقى الإشارة الى أن سلوك المركب تجاه الكائنات غير المستهدفة يجب أن يوضح بشكل كاف كما فى السمية على السمك والتأثير على الأحياء والكائنات الدقيقة فى التربة .

المنافسة الاقتصادية

ببساطة شديدة فان المنافسة الاقتصادية يمكن تحديدها من مقارنات مجموع تكاليف إنتاج المركب والمكاسب الضرورية وتكاليف التوزيع ومدى قبول وترحيب المستخدمين بدفع مجموع هذه التكاليف . التكاليف التى يدفعها الفلاح كمثال تعتمد على الاستفادة الاقتصادية التى يحققها المركب . فى حالة ما إذا كان المركب المستخدم فى وقاية المزروعات متاحا على نفس نسق توفر الوسيلة أيا كانت يكون الفلاح على استعداد لدفع نقود أعلى للمركب الجديد إذا حقق له ميزة لم تكن موجودة من قبل . نفس الموقف يقوم الفلاح بشراء المركب الجديد إذا حقق نفس الهدف وكان سعره أرخص مما هو موجود فعلا. فى العديد من الدول تعلم الفلاح كيف يتداول المواد السامة نسبيا لذلك فانه لن يقوم بدفع تكاليف إضافية لمركب يحقق ميزة الأمان فقط .

العوامل التالية تلعب دورا رئيسيا فى تحديد الوضع الاقتصادى للمركب: الجرعات التى تستخدم، عدد المعاملات المتكررة المطلوبة، حجم السوق الفعال، تكلفة المركب، إمكانية حقوق الملكية الصناعية. إن تكاليف تطوير مركب جديد سواء كان طبيعيا أو غير طبيعيا عالية جدا لذلك فان السوق ذات الحجم الصغير لن يرضى مستثمرى هذه الكيميائيات. تعتمد تكلفة المركب على أسعار المواد الخام وبساطة أو تعقيد التخليق وعدد خطوات التخليق اللازمة وملائمة الإنتاجية. يمكن الوصول الى التكلفة المناسبة فى حالة الإنتاج الكبير وهذا بدوره يتطلب استثمارات ضخمة.

إذا لم يكن هناك نظام لحماية حقوق الملكية الصناعية مثل فترات الاحتكار Patents فانه لا يمكن الوصول لما هو مطلوب من البحث والتطوير مما يؤدى الى خفض كبير فى البحث عن مركبات جديدة وطرق جديدة لحماية المزروعات من الآفات. الربحية تمكن من تشغيل جيوش من العمالة بمرتبات مجزية وإنشاء النوادى الاجتماعية وإجراء البحوث الأساسية والتطبيقية وإنشاء المصانع والمعامل. فى إحدى الشركات كانت دورة رأس المال تشمل ١/٣ للمرتبات والأنشطة الاجتماعية، ١/٣ للمواد الخام، ١/٥ للاستثمار الصناعى، ١,٢ فقط لتجار الجملة.

رابعا: دور الصناعة فى تطوير استراتيجيات جديدة فى مكافحة الآفات

لا غرابة ولا جدال فى أن الحاجة لإنتاج غذاء كامل فى منظومة اقتصادية تتطلب مزيد من كل أنوع المبيدات. منذ ظهور كتاب الربيع الصامت عام ١٩٦٢ تضاعفت كميات المبيدات التى استخدمت فى أمريكا كما زادت كميات مبيدات الحشائش لثلاثة أمثال. لا يبدو فى الأفق ما يشير الى انحسار أو توقف هذه الزيادة فى استخدامات المبيدات حيث أن تصور أى خفض عام فى الكميات الكلية التى تستخدم غير مؤكدة وغير يقينية من حيث التوقيت ودرجة الخفض. من المؤسف أن نشير الى أن العوامل الاقتصادية وعدم اليقين التشريعى (تذبذب وتضارب القرارات) أدت الى قيام شركات عديدة بالانسحاب من السوق أو قلصت بشكل درامى دور هذه الشركات فى برامج البحث والتطوير عن مركبات جديدة .

استمرار الصناعة فى اكتشاف وتخليق وتطوير وتصنيع مبيدات آفات أفضل

اكتشاف وتخليق مبيدات كيميائية يقع فى اتجاهات تعتمد على برامج مكثفة ودعوبة فى البحث والكيمياء . بالرغم من وجود العديد من الأقسام الزراعية ومحطات التجارب التى توجه منها البحوث ناحية برامج الكشف عن مبيدات أفضل إلا أن هذا المجال سوف يستمر أحد العلامات الخاصة لصناعة الكيميائيات خاصة فى أمريكا والدول الصناعية الكبرى . يوجد الآن ما يقرب من ٥٠٠ مبيد مسجل القليل منها من مصادر طبيعية ومن بينها بعض المركبات غير العضوية القديمة. وبعض المركبات العضوية المخلقة والجاذبات والمواد الطاردة والتى اكتشفت وخلقت لأول مرة فى معامل صناعة الكيميائيات . لقد بدأت صناعة الكيميائيات البحث عن مبيدات جديدة من خلال البرامج البحثية لتخليق المركبات العضوية . من أكثر الخطوات أهمية تطوير المركب الكيميائى من مرحلة المعمل الى الاستخدامات الحقلية خطوتي التطوير والتصنيع .

التطوير بطيء ومكلف حيث أنه تنفق عدة ملايين من الدولارات خلال ٣-٨ سنوات من التطوير دون أية عائدات . الصناعة تملك كل مقومات برنامج التقييم كما أن رجالات مكافحة الآفات يتعاونون فى هذه البرامج . حتى الاختبارات الأكثر أهمية مثل تقييم الأمان تضطلع به الصناعة سواء فى معاملها ومحطات التجارب الخاصة بها أو فى معامل مرجعية موثوق فيها وهى تشمل اختبارات السمية الحادة والمزمنة وتقدير المخلفات والتأثيرات على الأحياء البرية . الصناعة فقط هى التى تملك كيانات معقدة للتطوير قادرة على وضع خطط وإجراء العديد من الاختبارات المطلوبة فى تقويم أمان المبيدات الكيميائية . هذا يتطلب التنسيق بين برامج التخليق الكيميائى ودراسات التمثيل فى النباتات والحيوانات ووضع وتطوير طرق تحليل المخلفات وتطوير عمليات التصنيع والإنتاج الزراعى وبحوث الدراسات الصيدلانية والتوكسيكولوجى والمستحضرات والتحليل الاقتصادى والزراعة التطبيقية وبيولوجية الأحياء البرية وبراءات الاختراع والاحتكار والتراخيص.

فى النهاية وعندما يتأكد أن عملية التطوير مناسبة تصبح الصناعة والتصنيع ضرورية . فى بعض الأحيان يمكن تعديل المصانع القائمة بما يلائم المركب الجديد فى المراحل الأولى ولكن آجلا أو عاجلا لا بد من إقامة مصنع جديد وتوفير الاعتمادات المالية للتصميم والبناء. مرة أخرى الصناعة وحدها هى التى تملك الخبرة والأموال والحوافز التى تؤدى الى بناء المصنع الجديد .

استمرار الصناعة في تحمل معظم وليس كل مسئوليات اختبارات امان المواد الجديدة

مسئوليات رجالات الصناعة لاقت ومازالت تلقى قبول المسئولين وأصبحت أكثر طلبا بصرف النظر عن الأخطار بل هى ملزمة حتى مع عدم ظهور أية أضرار فى الأفق . حتى وقت قريب كانت متطلبات الأمان المحلية لا تختلف كثيرا عن تلك المتطلبات التى وضعها وارتضاها مسئولى الصناعة . هناك دلائل فى الوقت الراهن

تشير الى أن العامة ومن بينهم رجالات التشريع يتطلعون الى اليوم الذى تزيد فيه طلبات الاختبارات للنقطة التى تعلو تكاليف التطوير عن التكاليف التى يدفعها الفلاحين والعامة . إذا كانت طلبات ما قبل البيع الخاصة بالاختبارات تزداد بداية كى ترضى إحتياجات العامة يصبح من المناسب أن يتحمل العامة بعضا من التكاليف .

الصناعة تقوم بتوجيه برامج التدريب

تدور المناقشات الآن حول برامج متطورة يستخدم فيها العديد من المبيدات المتخصصة مع تكامل وتوافق هذه المبيدات مع غيرها من الوسائل غير الكيميائية فى المكافحة وكذلك مع بعضها البعض عند الضرورة. مفتاح عمل برامج مكافحة متكاملة يتمثل فى الحصر اليومى من قبل أشخاص مدربين ومؤهلين عن الآفات وأعداءها الطبيعية والظروف الجوية ونمو وتطور المحصول والمعدات المتاحة بدرجة تفوق أهمية الاعتبارات الخاصة بالعوامل الاقتصادية والنواحى القانونية. لا نعتقد أن هناك ضرورة بنقل آلف من الخبراء من الصناعة للعامة حتى يتحملوا مسئولية تقديم النصائح وإرشاد الفلاحين. لا ندعى بعدم وجود خبرات فى أماكن ومؤسسات أخرى غير الصناعة قادرة على العمل فى مجالات مكافحة الآفات. من سوء الطالع وجود نقص فى الخبرات من حيث العدد والجودة لمن يعملون فى مجال وقاية النباتات بحيث يصعب تعويض من يترك الصناعة. ليس فى أيدينا ما يؤكد إمكانية تغطية هذا النقص فى المستقبل سواء فى الصناعة أو لدى الحكومات. ما يمكننا قوله أن الصناعة تستطيع أن تقدم خبرات وترسانة صغيرة من الخبراء للتوعية بعمليات مكافحة الآفات الجيدة ووضع استراتيجيات المكافحة . فى كل مناسبة يبدى رجال الصناعة استعدادهم للتعاون مع أى جهة حكومية وغير حكومية لترسيخ مفاهيم واستراتيجيات المكافحة الكيميائية بالمبيدات والوسائل الأخرى غير التقليدية

الصناعة تتعاون بشكل كامل مع الوكالات العامة التى تطور طرق غير كيميائية

حدث تقدم ملحوظ فى مكافحة الآفات بالوسائل غير الكيميائية ومازلنا ننتظر تقدم أكثر فى المستقبل. يبذل العامة والخاصة ومسئولى الميزانيات جهودا كبيرة فى اتجاه تعضيد المكافحة غير الكيميائية للآفات. هناك شعور بان الصناعة لا تتعاطف فقط ولكن لا ترحب بهذه النوعية من البحوث. نحن نتساءل دائما عن الاموال التى تنفق على البحوث الخاصة بالمكافحة بالوسائل غير الكيميائية. فى الحقيقة فان الصناعة نشيطة جدا فى هذا المجال. بكتريا الباسيلليس ثورينجسيز لم تكن لتجد طريقها للأسواق أو تتطور بدون مساهمة التكنولوجيا الصناعية للعديد من الشركات العالمية الكبيرة والمعامل الدولية. لقد قامت شركتى زويكون وشيرنج بنشاط كبير فى تطوير الهورمونات الحشرية فى مكافحة الآفات.

الكثير منا لا يثق فى المردودات الاقتصادية للمشروعات غير المدعمة لتربية وبيع خنافس أبى العيد أو الذكور العقيمة أو الفورمونات . نحن نشعر أن بحوث المكافحة غير الكيميائية مطلوبة وبإلحاح ويتمنى الجميع أن توجه عائدات الضرائب لتعضيد هذا الاتجاه مع ضرورة تطويع التكنولوجيات الكيميائية للاستفادة من مميزات أية مفاهيم أو اتجاهات جديدة تساعد الفلاح .

✓ دور الصناعة فى الاتجار فى هذه المنتجات

العيب أو القصور الأكبر فى صناعة الكيميائيات ما يتمثل فى عدم عمومية تعضيد البحوث بسبب نقص العائدات أو الفوائد. لا توجد أى شركة قادرة على تحمل مصاريف البحوث والتكاليف بدون حماية من قبل المنافسين وعدم تأكيد ما إذا كان هناك إمكانية لاسترداد هذه التكاليف. وسائل المكافحة الحيوية مثل إطلاق أحد الطفيليات المستوردة أو مسببات الأمراض غير الحية مكلفة جدا لايوجد طريق لتحميل تكاليف فوائد العامة على المستفيدين إلا من خلال تعضيد العامة . فى الصناعة لا يوجد مجال لوضع برامج عامة فى التطبيق .

الصناعة تأخذ فى الاعتبار فرضية إدارة التعامل مع الآفات أو حتى تعاقدات تتعلق بالإنتاج الزراعى بمعنى أن شركات الكيميائيات سوف تشارك بشكل مباشر أو من خلال شركات متعاونة مدعمة فى تحمل مسئولية بعض النواحى الكبرى فى الإنتاج الزراعى

لايبدو فى الأفق ولا فى التصور إمكانية السيطرة على تكاليف إدارة التعامل مع الآفات بحيث يتحملها فرد أو مزارع دون اقتسام الفوائد والعائدات الناجمة عن تحقيق مكافحة ناجحة. أيا كان من سيقوم بهذه الخدمة Service لابد أن يكون على درجة عالية من التدريب حاصلا على ترخيص بمزاولة المهنة على أن يكون مضمون وموثوق التعامل معه.

التطور الحديث المعروف بالمراكز الزراعية " Farm centers" يعطى اتجاه للروشته الزراعية. العديد من التعاونيات وشركات الكيميائيات الزراعية تملك هذه المراكز بعضها يضطلع بمهام والأخرى تحت التطوير أو الدراسة. مهما كان الواقع فان هذه المراكز تعمل كمحطات خدمات "Service stations" أساسا مع توفير الأسمدة مع تحصيل رسوم عن المركبات التى تباع وليس عن تقديم الخدمات والنصائح. هذه المراكز قد تمد وتوسع نشاطها بما يسمح ببيع الإرشاد والنصح عن مكافحة الآفات بما فيها النصائح الخاصة بالمكافحة المتكاملة أو المكافحة بغير الكيميائيات.

يفضل رجالات صناعة الكيميائيات الزراعية الاستمرار والاقتصار على دور المورد مع استمرار مسئوليات عمليات مكافحة الآفات على عاتق الزراع. فى حالة ما إذا كان العامة أو مسئولى الوكالات التشريعية فى حاجة الى تغيير النظام بشكل أساسى يكون على الصناعة أن تأخذ فى الاعتبار فرضيات الإدارة المتكاملة للآفات أو حتى التعاقدات الخاصة بالإنتاج النباتى بما يؤكد الخدمات التى يقومون بها.

ماذا تتوقع وتنتظر الصناعة من الوكالات العامة

لقد ذكرنا فى مناسبات عديدة ما يجب على الصناعة أن تقوم به فى سبيل وضع وتنفيذ استراتيجيات جديدة فى مكافحة الآفات. الآن جاء الدور لتناول ماذا تتوقع وتنتظر الصناعة من الوكالات المحلية العامة. هذه الرؤى تعتمد على قناعة أن الصناعة يجب أن تكون متعاطفة مع الوكالات العامة كي تستمر فى تقديم المبيدات الفعالة والآمنة للزراعة والإنسان وصحة الحيوان.

الاعتبارات العاطفية للنواحى الاقتصادية والعلاقات العامة والمشاكل السياسية

إن الشعور بان الصناعة هى المسئولة عن كل المتاعب والمشاكل التى حدثت مما يستوجب معاقبتها جعل من مستقبل المكافحة الكيميائية للآفات ذات مستقبل مظلم. لكل بلد قوانينه وتشريعاته التى تحكم وتتحكم فى الصناعة وهذا معناه أن صلاحية هذه التشريعات فى مرحلة ما لا يعنى نجاحه فى دولة أخرى حتى وإن كانا متشابهين فى كثير من الأمور الاقتصادية والسياسية.

تناسق التشريعات الفيدرالية التطبيقية ومجهودات توحيد نظام الاستخدام والتسجيل والقوانين المحددة للتداول

منذ سنوات ليست بعيدة مكنت التشريعات الفيدرالية الخاصة بالتسجيل واقرار البطاقات الإرشادية علاوة على قليل من الدولارات كرسوم للتسجيل من تداول وتسويق المبيدات خلال أمريكا . ليكن معلوما أنه لا يمر أسبوع واحد إلا وتصدر تشريعات جديدة على مستوى الولايات . تعقيد عملية إصدار التشريعات تتطلب جيش جرار من العاملين والخبراء والتكاليف وآلاف الدولارات كرسوم . التعامل مع المبيدات لا يماثل التعامل مع المنظفات وعبوات الزيوت والصبغات مثلا لأننا بصدد التعامل مع مواد سامة ذات تأثيرات خطيرة على البيئة .

مساعدة ودعم الدراسات التوكسيكولوجية من قبل الوكالات الفيدرالية ماديا ومعنويا

يفترض مسئولية الصناعة بشكل أساسى وكبير عن إجراء الاختبارات الخاصة بالأمان للمبيدات التى تنتجها وهذا مطلب يسبق الموافقة على التسجيل يقع تحت مظلة تقويم الخطر. بناء على نتائج الاختبارات يسمح أو يمنع من تسجيل وتداول المركب وقد يؤدى ذلك الى منع الاستمرار فى تقييم المركب بسبب مؤشرات السمية والخلل البيئى وهذا فى صالح العامة والصناعة معا. لا يمكن تصور أن تتجه أى شركة نحو إنتاج مركب يسىء لها ويتسبب فى مشاكل بيئية تجر عليها كوارث وتعويضات تقدر بالبلايين. نفس الكلام ينطبق على مضافات الغذاء وأية كيميائيات أخرى حتى الأدوية لأنها تخضع لنفس الدستور. ألم نشير فى مواضع سابقة الى ما حتم ضرورة مراجعة المبيدات وغيرها من الكيميائيات بناء على تأثيراتها على التوازن الهورمونى لإفرازات الغدد الصماء وما أستتبع ذلك من صدور وتعظيم دور قانون مراقبة جودة الغذاء FQPA .

تحسين وتفعيل وتعظيم الخدمات الإرشادية للفلاحين نحو الاستخدام الأفضل للمبيدات من قبل الهيئات الحكومية وغير الحكومية

في النهاية اتساءل اين نحن والدول النامية من الكشف عن مركبات جديدة ذات انشطة حيوية تفيد من مكافحة الافات؟ لا سبيل الا من خلال قاعدة ضخمة ومتناسقة من العلوم والعلماء والاستثمارات الضخمة مع تقبل المخاطر.

الباب الثالث

مدخل عن المبيدات العضوية المخلقة في الماضي والمستقبل:
وضوح الرؤي وتحقيق الاهداف

الفصل الاول

المبيدات المخلقة وتلك من المصادر الطبيعية الاكثر شيوعا في مكافحة والسيطرة علي الافات الضارة

مقدمة: الكائنات والاحياء الضارة والتي يطلق عليها أفات بدأت مع الانسان منذ بدأ الخليقة وتسببت ومازالت تسبب له الكثير من الاضرار والكوارث وسوف تستمر في ذلك حتي نهاية العالم. الافات تضر بالانسان والحيوانات والغطاء الاخضر وتسبب المشاكل في اماكن السكني والمدن وفي الحقول وفي المخازن ومع الحياة البرية. البلدان التي تقع في المناطق المعتدلة وغيرها مطالبين بالتركيز وبذل المجهودات لزيادة الانتاجية المحصولية مما يستدعي ضرورة اللجوء لاستخدام المبيدات. في بلدان اخري مثل الهند يكون الهدف الرئيسي هو تقليل الفقد في الانتاجية الزراعية عن طريق السيطرة ومكافحة الافات حيث يتوقف الانتاج الزراعي علي نجاح هذه البرامج. كما ذكر قبلا ومرارا فان المبيدات او الكيميائيات الزراعية تصمم اساسا لمكافحة والسيطرة علي هجوم مختلف الافات علي المحاصيل الزراعية الحقلية والبستانية. توجد انواع عديدة مختلفة من المبيدات تبعا للافة او الافات التي تستخدم لمكافحتها. الافة اصطلاح يستخدم مع أي كائن حي يوجد في مكان حيث لا يجب ان يوجد فالحشيشة Weed ليست وصف لنوع معين من النباتات ولكن تصف السلوك حيث تعرف الحشيشة بانها أي نبات ينمو في مكان حيث لا يجب ان تنمو. من منطلق عريض يمكن وضع المبيدات في مجاميع مثل المبيدات الحشرية والفطرية والحشائشية. في الحقيقة فان اصطلاح مبيد pesticide يشمل كل الكيميائيات التي تستخدم في الزراعات والبساتين لمكافحة الافات من أي نوع. من الناحية التقليدية فان المبيدات المخلقة يمكن تقسيمها كايدروكربونات كلورينية وفوسفورية عضوية وكاربامات وغيرها. هذه المبيدات المخلقة توضع في مجاميع تبعا لكيفية احداث الفعل مثل المدخنات والسموم الملامسة والمواد الطاردة والمواد الجهازية ومنظمات النمو النباتية.

المدخنات Fumigants: بعض المركبات تعيد توزيع نفسها عند التطبيق في البيئة من خلال عملية طبيعية كاملة. يطلق علي هذه المركبات المدخنات وهي تشمل في الغالب السوائل او الغازات مثل ثاني كبريتور الكربون والاثيلين داي سلفيد وسيانيد الايدروجين وغيرها. عندما يتم رش هذه المواد تدخل مباشرة في القصبات الهوائية للافات وتسبب لها الخنق asphyxiation.

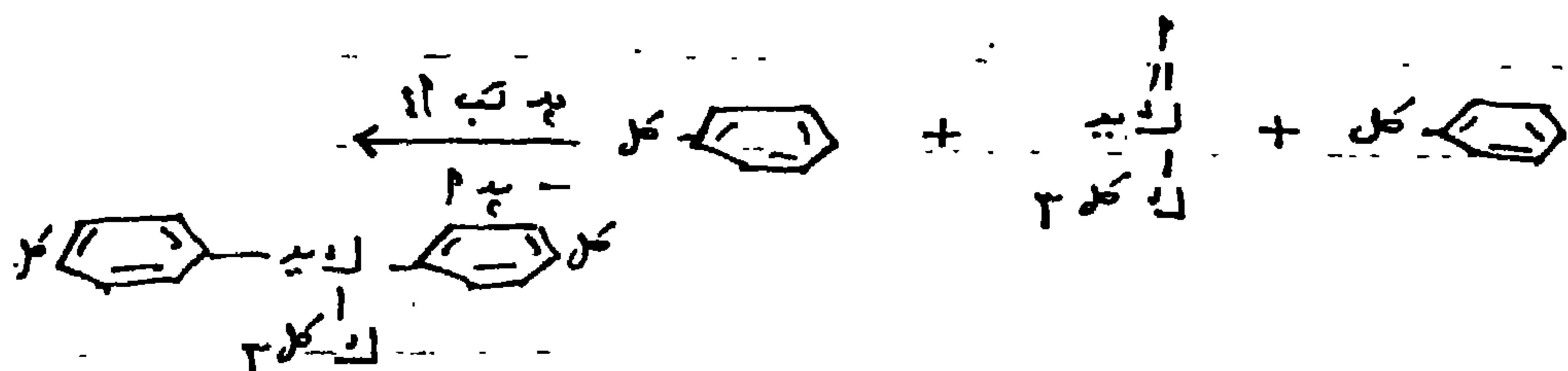
المبيدات الحشرية التي تؤثر بالملامسة او غير الجهازية او السطحية: هذه المركبات عندها المقدرة لانتاج واحداث اعراض تسمم في الكائن بعد ان يتلامس طبيعيا مع المركب. هذه المواد لا تنفذ داخل الانسجة النباتية ومن ثم لا تنتقل او تصعد داخل النظام الوعائي. العيب الرئيسي لهذه المواد انها حساسة للظروف الجوية المعاكسة (رياح – مطر – ضوء شمس) علي المدي الطويل مما يجعل النموات النباتية الجديدة غير محمية حيث تكون عرضة للاصابة بالحشرات والفطريات. المبيدات الحشرية الملامسة تتكون من مواد تحدث طبيعيا مثل النيكوتين والبيرثروم ... وغيرها وكذلك المركبات المخلقة مثل الايدروكربونات الكلورينية والفوسفورية العضوية والكاربامات والهورمونات الحشرية.

السموم الجهازية Systemic poisons: علي عكس المبيدات السطحية الملامسة فان المبيدات الحشرية الجهازية تتميز بالقدرة علي النفاذية العالية من خلال كيوتيكل النبات وتتحرك خلال النظام الوعائي. تستخدم هذه المركبات اساسا لمكافحة المن الذي يثقب سطح النبات ويمتص العصارة. من امثلة هذه المركبات مجموعة الاوكتاميثيل بيروفوسفوراميد.

المبيدات الحشرية المخلقة Synthetic insecticides: في السنوات الاخيرة اكتسبت المبيدات الحشرية المخلقة ارضا كبيرة علي حساب المنتجات الطبيعية بعيدا عن البيرثريودز التي استمر استخدامها في الزيادة بالرغم من تعاظم دور المركبات المخلقة. من اهم مجموعات المبيدات الحشرية المخلقة المركبات الكلورينية العضوية والفوسفورية العضوية بالرغم من ان مبيعات المبيدات الكلورينية تناقصت بشكل كبير

في الوقت الراهن بسبب اضرارها البيئية وما احدثتة من اضرار ومخاطر بسبب الاستخدام الواسع والعريض لفترات طويلة.

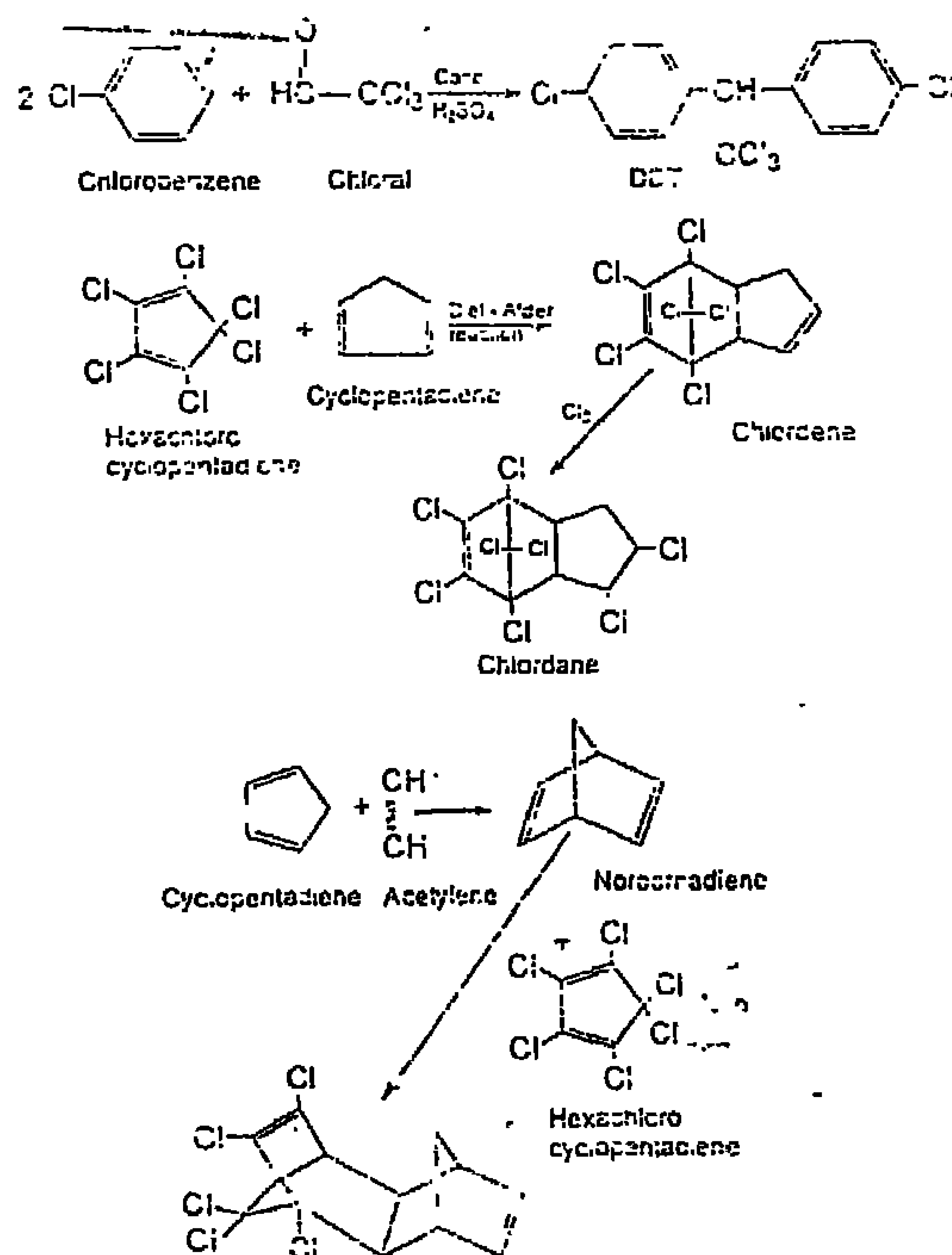
المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية: من اكثر المركبات اهمية وشهرة هو الددت [(او او ١ – ترايكلورو – ٢و٢ – داي (بارا – كلوروفينيل) ايثان]. لقد كان الباحث Zeidler (١٩٧٤) اول من قام بتخليق المركب ولم تكتشف صفاتة الا بادية ضد الحشرات الا في عام (١٩٣٩) بواسطة الباحث Paul Miller وتم تخليقه (Hartley and west ١٩٦٩ وكذلك Martin and Worthing, ١٩١٤) علي النحو التالي:



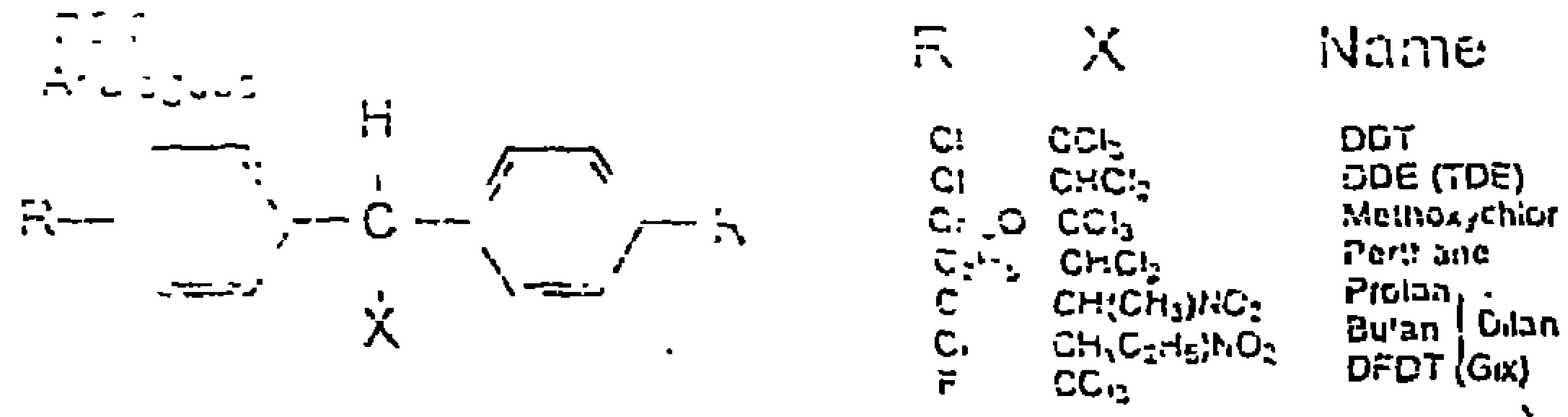
مميزات استخدام هذا المبيد متنوعة وعريضة كما ان انتاجه غير مكلف مع سهولة تخزينة وقلة سميته علي الثدييات (ج ق٥٠ عن طريق الفم علي الجرذان ٣٠٠ مللجم / كجم) كما ان للمركب مدي واسع من النشاط والفاعلية. المبيد فعال عند تناول الحشرة له وكذلك بالملامسة عندما تمشي او تزحف الحشرات علي الاسطح المعاملة. كيفية احداث الفعل للددت غير معروفة جيدا ولكن تطور مقاومة الحشرات لفعل المبيد تمثل المشكلة الاساسية وقد ادي ذلك الي تناقص استخدام المركب عاما بعد عام وقد قامت العديد من دول العالم بمنع وايقاف استخدامه في مكافحة الافات الزراعية وتلك التي لها علاقة بالصحة العامة بالرغم من ان هيئة الصحة العالمية WHO مازالت توصي باستخدام الددت النقي (بارا–بارا) في مكافحة يرقات البعوض.

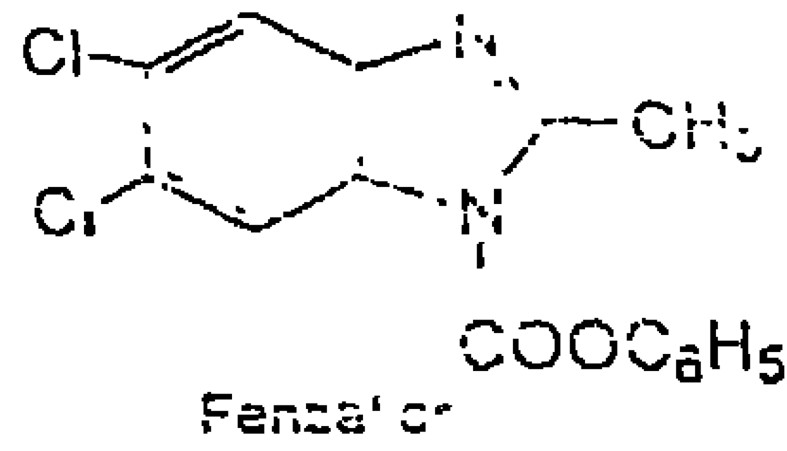
لقد ادي اكتشاف الصفات والخصائص المميزة للددت الي تشجيع وتحفيز البحث عن مشتقات للمبيدات الكلورينية العضوية وقد وجد القليل منها ذات فاعلية كافية. الشكل (٣–١) يوضح اهم المركبات المختلفة في هذه المجموعة الجديدة. لقد وجد ان الكفاءة الابادية للددت ومشتقاتة ترتبط بحجم وشكل الجزئ. القليل معروف عن كيفية

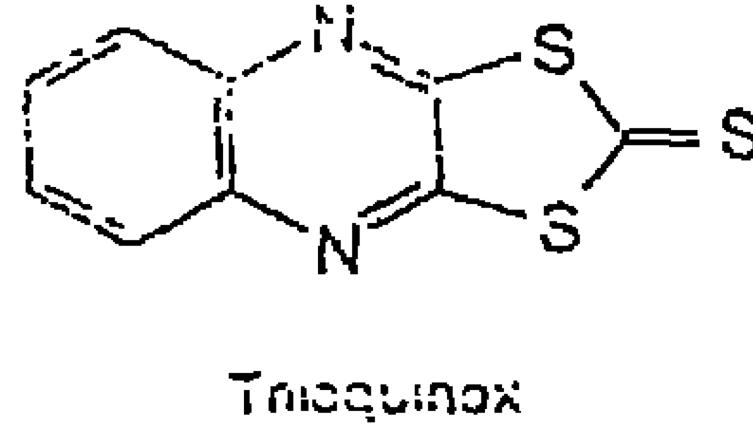
احداث الفعل علي وجة الدقة واليقين. اعراض التسمم في الحشرات والفقاريات تشمل عدم القدرة علي الحركة يتبعها الارتجافات ثم الموت مما يشير الي ان الددت يعمل ويؤثر علي الجهاز العصبي ومن المحتمل ان يحدث خلل في التوازن بين الصوديوم والبوتاسيوم. من ضمن المركبات الكلورينية العضوية الهكساكلورو سيكلوهكسان والتي كان يسمي قبلا بنزين هكسا كلوريد (BHC) وقد ثبت فعله الابادي الكبير ضد الحشرات. يوجد في ثمانية مشابهات مختلفة ولكن واحد فقط هو مشابه الجاما والذي يطلق عليه اللندين ذو فاعلية شديدة ضد الحشرات الشكل (٣-٢). في مجموعة السيكلودايين في المركبات الكلورينية العضوية تمت دراسة فعلها الابادي ضد الحشرات عام ١٩٤٥. من افراد هذه المجموعة الهبتاكلور والالدرين والاندوسلفان وغيرها (الشكل ٣-٢). المبيدات الحشرية من السيكلودايين تتميز بالثبات لانها جزيئات محببة للذوبان في الدهون ومن ثم ليس من السهل انهيارها حيويا بل تميل للتراكم في البيئة.

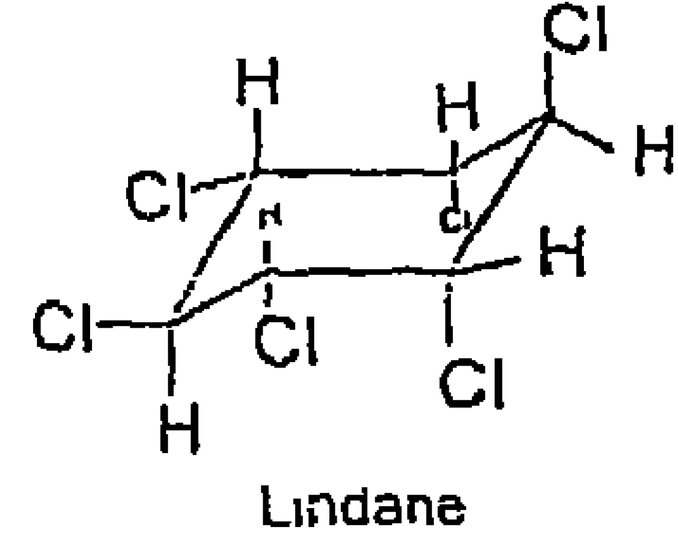


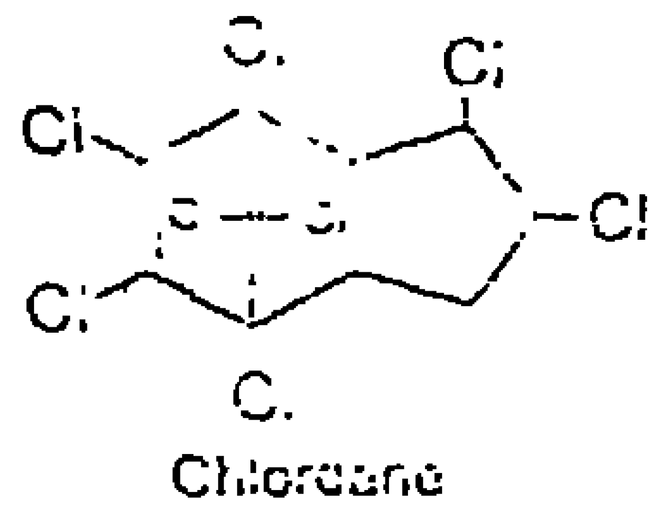
شكل (٣-١): تخليق الكلوران والالدرين

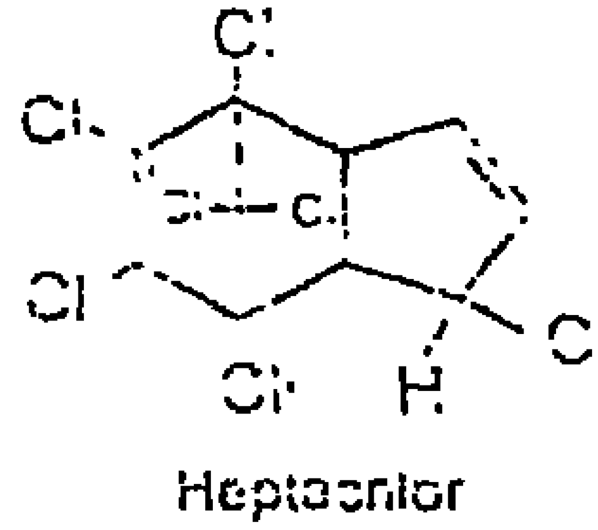


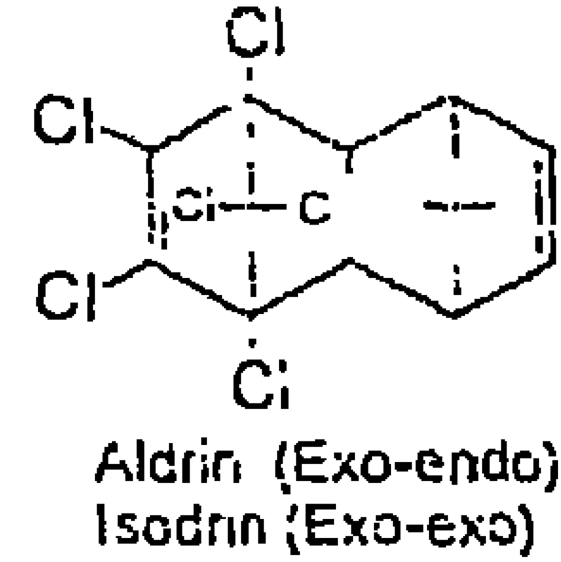


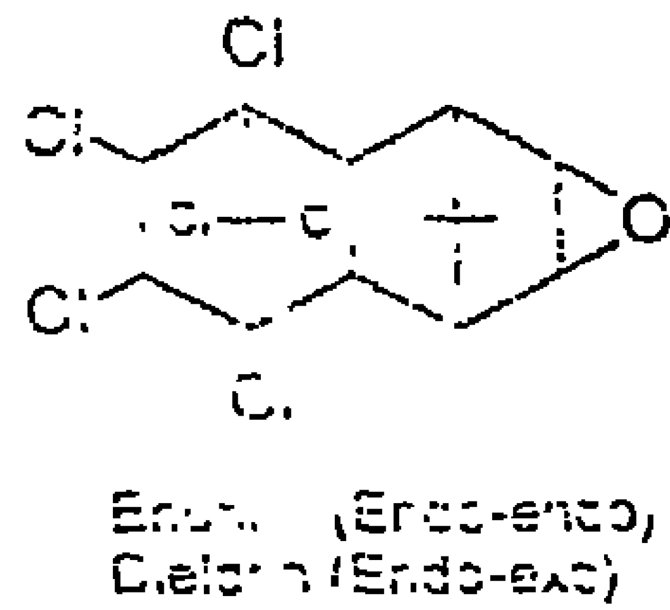


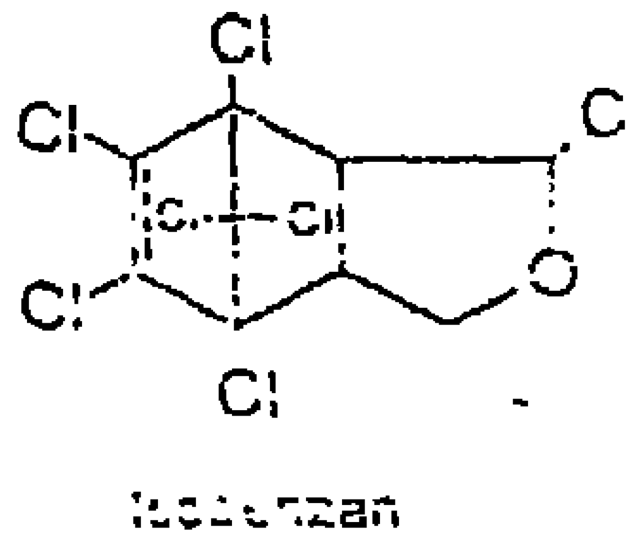


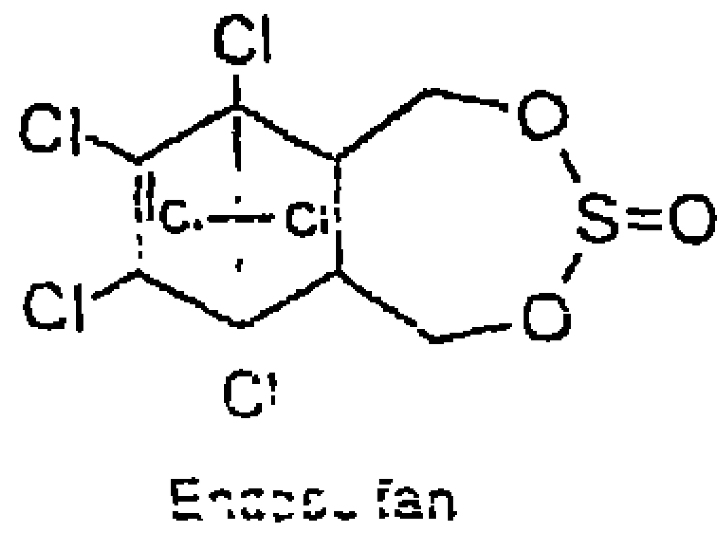








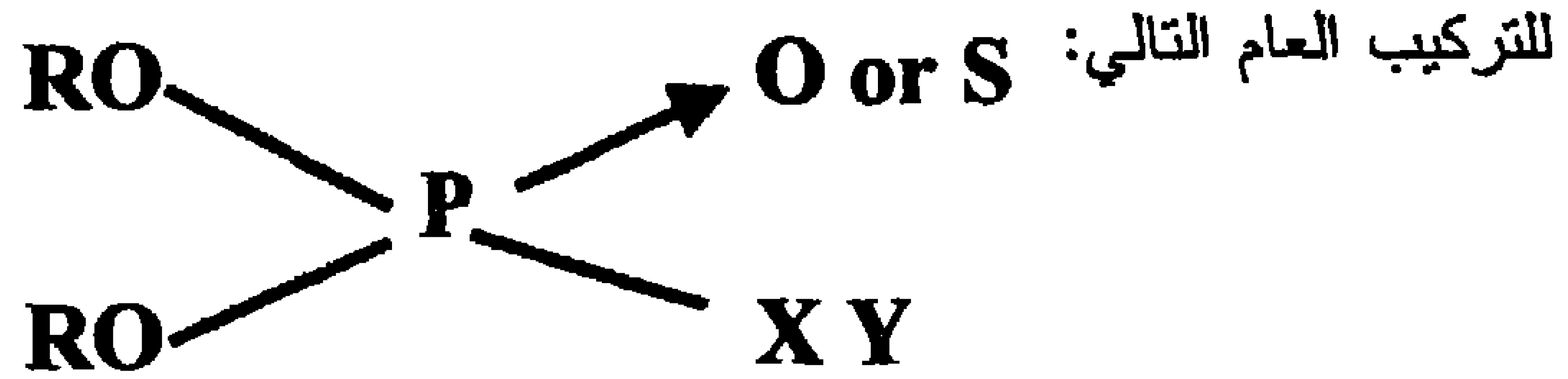




شكل (٣-٢): المبيدات الحشرية العضوية الكلورينية

المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية: السموم الفوسفورية العضوية عديدة وتكون قسم متميز بين المبيدات. الكثير معروف عن كيفية احداثها للفعل وخصائص وملامح التركيب الكيميائي والتفاعلات الضرورية لاحداث الفعل بالمقارنة باي قسم من اقسام المبيدات الاخري. هذا القسم لقي العناية والاهتمام بشكل ملفت للنظر في اتجاه محاولات جادة للحصول علي مركبات فعالة ضد الافات بما فيها الحشرات. لقد تم تخليق مئات الالوف من هذه المركبات في المعامل الملحقة بالمصانع (Fest and,

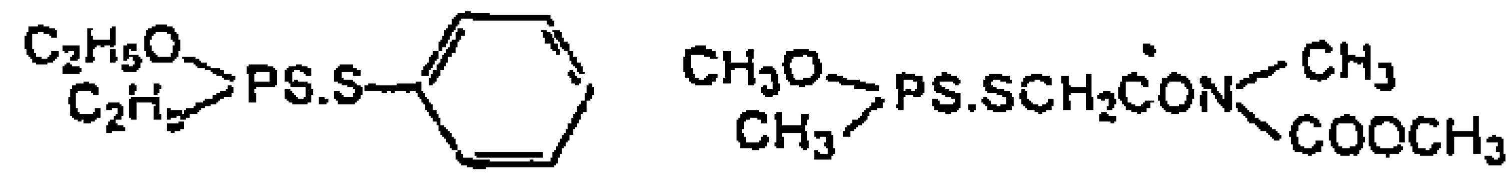
Schmidt ١٩٧٣). معظم غالبية المركبات الفوسفورية العضوية الفعالة تخضع للتركيب العام التالي:

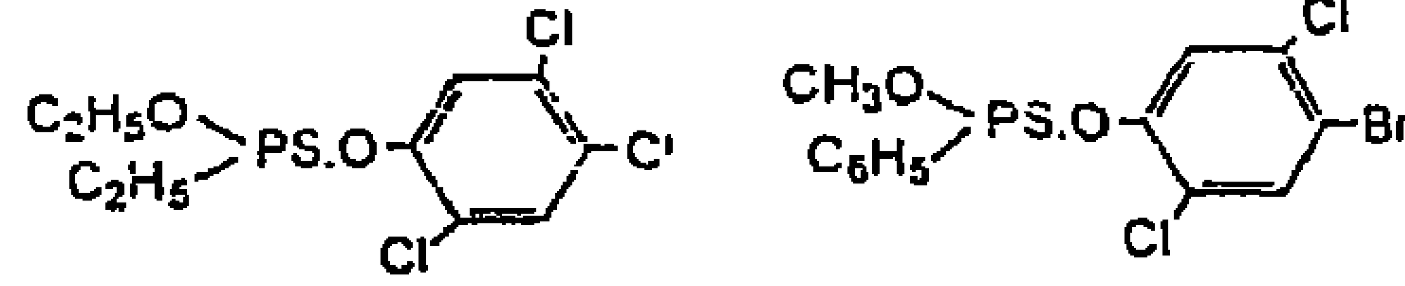


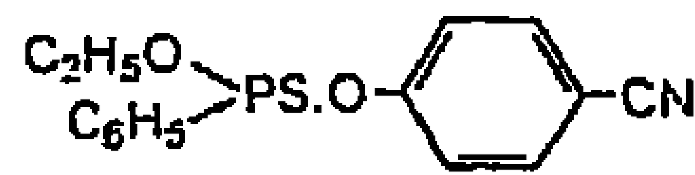
حيث R,R عبارة عن مجموعة الكيل او الكوكسي او ثيوالكيل او مجاميع امينو احلالية، X عبارة عن اكسجين او كبريت ، Y مجموعة تاركة جيدة او واحدة قادرة علي التمثيل الي هذه المجاميع. لقد وجد ان عدد من المركبات ذات فاعلية ابادية ضد الحشرات وثم تخليقها ويمكن وضعها في مراتب ومجاميع تحت المسميات الرئيسية الاتية:

- **الفوسفونات:** يوجد واحد او اثنين من المركبات المسوقة تجاريا وفيها ترتبط المجموعة X مباشرة مع الفوسفور ومن ثم يطلق عليها فوسفونات. من اكثر المركبات اهمية الترايكلور وفوت الذي تم تصنيعة من الدايمثيل فوسفيت والكلورال. من امثلة هذا القسم الفونوفوس، ميركارفون، ترايكلورونات، ليبتوفوس، سيانولات (الشكل ٣-٣)
- **فوسفوراميدوثيوات:** حديثا تم الحصول علي مركبات عن طريق احلال مجموعة XY بالمجموعة NXY واطلق علي المركبات الفوسفوراميدوثيوات ومنها الميثاميدافوس والاسيفات والفوسفولان والميفوسفولان (الشكل ٣-٤). معظم المبيدات الفوسفورية العضوية تعتبر مشتقات لحامض الفوسفوريك او الثيوفوسفوريك. من اول المركبات المفيدة من هذا النوع انهدريدات الفوسفوريك مثل TEPP ومركب السلفوتيب ولكن وبسبب السمية العالية علي الثدييات لم تستخدم في التطبيق.

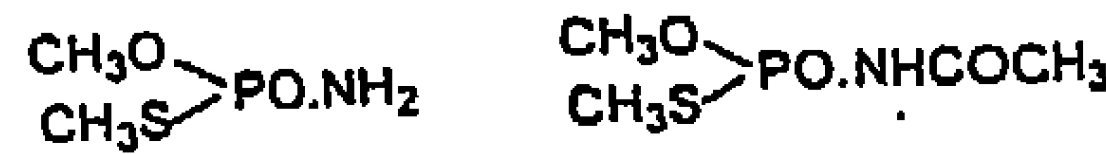


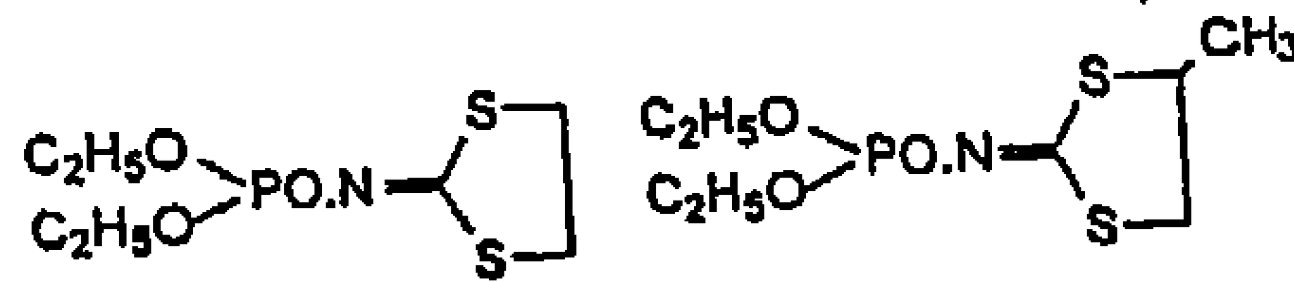






شكل (٣-٣): مركبات الفوسفونات





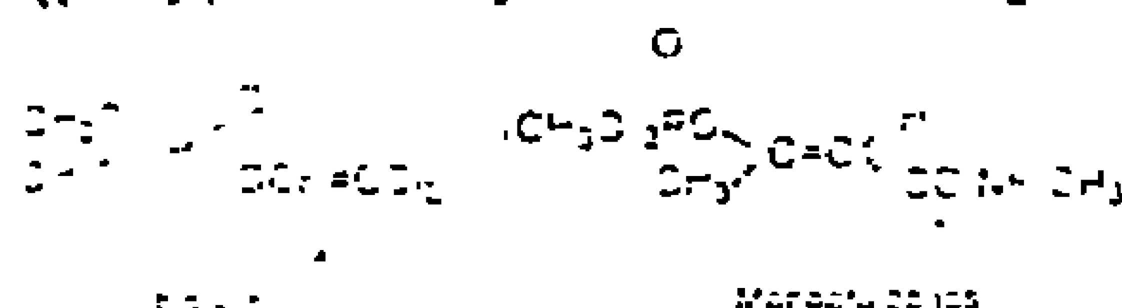


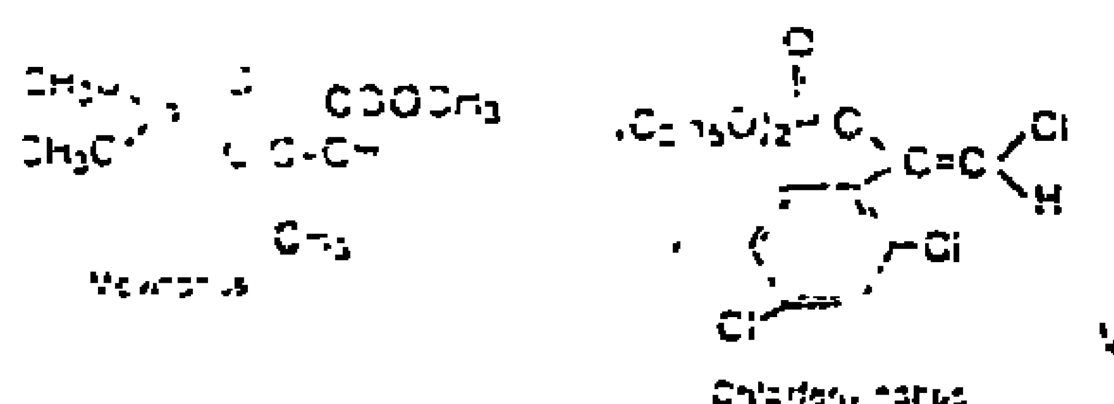


شكل (٣-٤): مركبات الفوسفور اميدو ثيوات

- **الفوسفات**: في العادة فان مركبات هذه المجموعة غير ثابتة ولها سمية عالية علي الثدييات. تشتمل هذه المجموعة عدد قليل من المبيدات الحشرية المفيدة. بعيدا عن الباراوكسون فان كل المركبات التجارية عبارة عن داي الكيل فينيل فوسفات ومبيد الدايكلوروفوس اوسعها انتشارا (الشكل ٣-٥). من الطرق العامة لتصنيع هذه الفوسفات عن طريق تفاعل داي الكيل فوسفوروكلوريدات مع مركب الايدروكسيل وعادة في مذيب عضوي في وجود كربونات الصوديوم وقاعدة عضوية. يتم تجهيز الباراوكسون من تفاعل داي ايثيل فوسفوروكلوريدات مع صوديوم فينوكسيد في الاسيتونتريل لمدة ساعتان علي درجة حرارة ٧٥° م

(الشكل ٣-٦). البار اوكسون مبيد حشري قوي جدا مع بعض من صفة الجهازية كما ان له سمية عالية علي الثدييات (ج ق.ه عن طريق الفم للجرذان تساوي ٥ مللجم/كجم). تستخدم الدايكلوروفوس ضد الحشرات المنزلية مثل الذباب كما انه ينهار بسرعة في الثدييات الي مركب غير سام. المركب ذات سمية عالية علي الثدييات (ج ق.ه عن طريق الفم علي الجرذان تساوي ٨٠ مللجم/كجم). الميفينفوس عبارة عن مبيد حشري يعمل كسم ملامس وجهازي ومبيد اكاروسي كذلك. يتحلل المركب مائيا بسرعة في النباتات الي مواد غير سامة كما ان اثره الباقي قليل حيث ينهار في خلال اربعة ايام. المركب له سمية عالية علي الثدييات (ج ق.ه عن طريق الفم علي الجرذان تساوي ٥ مللجم/كجم).







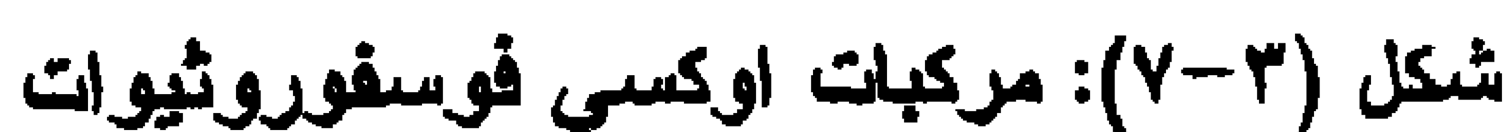
شكل (٣-٥): مركبات الفوسفات

- **اوكسي-فوسفوروثيوات:** تتميز هذه المركبات بالثبات بوجة عام مقارنة بالفوسفات كما انها اقل سمية علي الانسان والحيوانات وهي بذلك واسعة الانتشار. من اكثر المركبات المستخدمة الباراثيون والكلوريثون والسوميثون والديازينون(الشكل ٣-٧). الباراثيون مبيد حشري واسع الانتشار ذات سمية عالية علي الثدييات (ج ق.ه عن طرق الفم علي الجرذان ٦,٤ مللجم/كجم) ومن ثم جري احلاله بمركب اقل سمية هو الكلوروثيون (ج ق.ه = ٤٠٠ مللجم/كجم) والسومثيون (ج ق.ه = ٥٠٠ مللجم/كجم). هذه المبيدات استخدمت لمكافحة

الذباب والبعوض. الديازينون تم الحصول عليه بادخال نواه البيريميدين بواسطة شركة جايجي ١٩٥٢ وهو مبيد غير جهازي اظهر فعالة ضد الاكاروس علاوة علي الحشرات (ج ق.ه مللجم/كجم). هذه المجموعة من المركبات تخلق بتكثيف الفوسفور اوكسي كلوريد او الثيوفوسفوريك كلوريد مع الكحول او الثيو الكحولي او الاميني في وجود قاعدة رباعية مناسبة او أي مادة ترتبط بالحامض مثل كربونات الصوديوم (شكل ٣-٨).

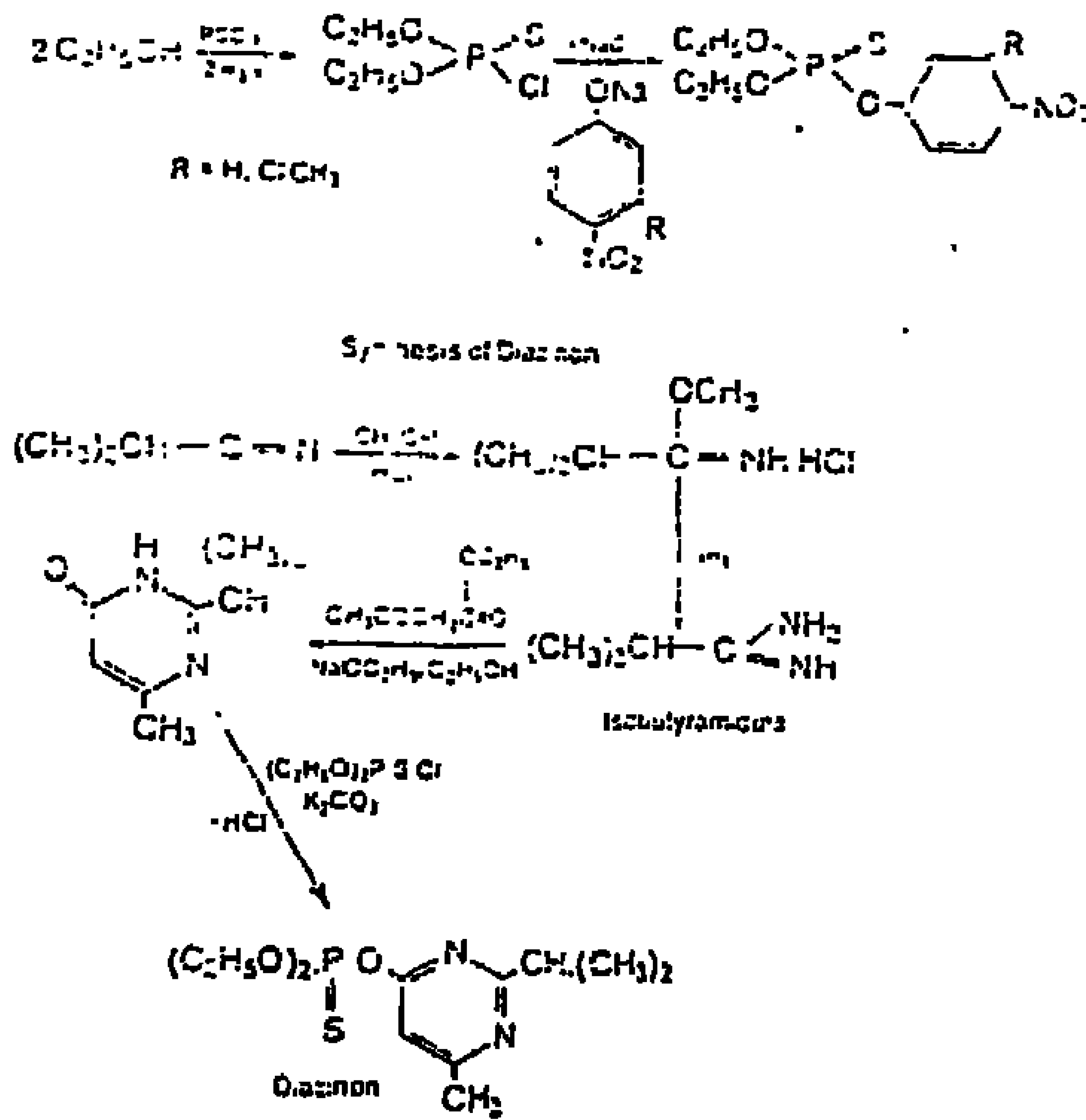


شكل(٣-٦): تخليق البارا اوكسون والميفينفوس



شكل (٣-٧): مركبات اوكسي فوسفوروثيوات

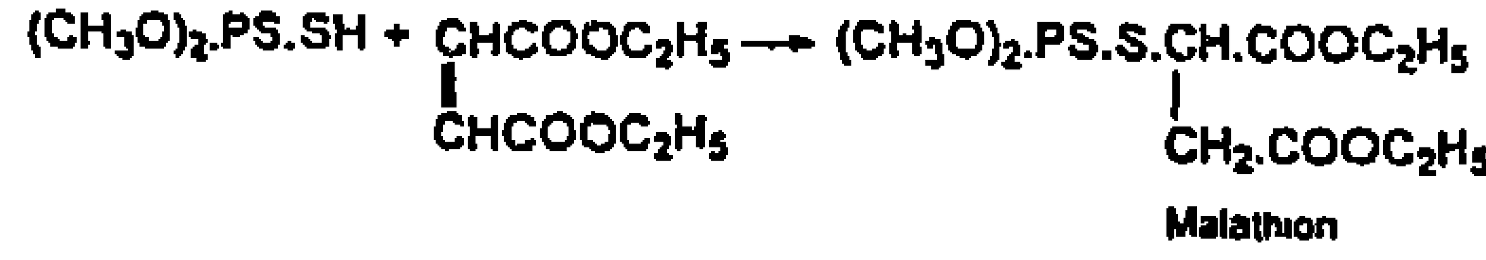
▪ **فوسفورودايثوات:** من اكثر اقسام المبيدات الحشرية المستخدمة علي نطاق تجاري وقد لوحظ ان معظم المركبات الفعالة تحتوي علي مجموعة ميثيل مرتبطة بالكبريت S ومجموعة الميثيل هذه تحمل مجموعة استر او اميد او كارباموي او سلفيد او مجموعة حلقية غير متجانسة. من اكثر المركبات اهمية الملاثيون والفورات والدايمثوات.

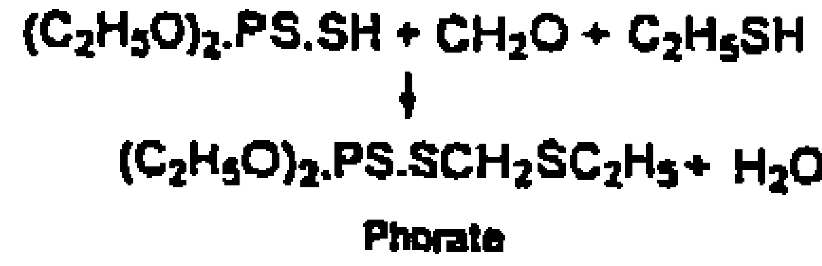


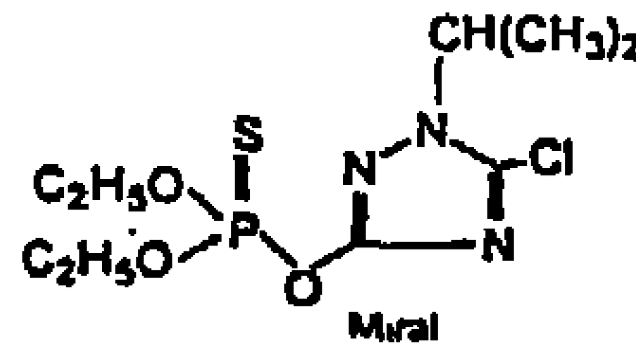
شكل (٣-٨): تخليق الباراثيون/سوميثون/كلوروثيون/ديازينون

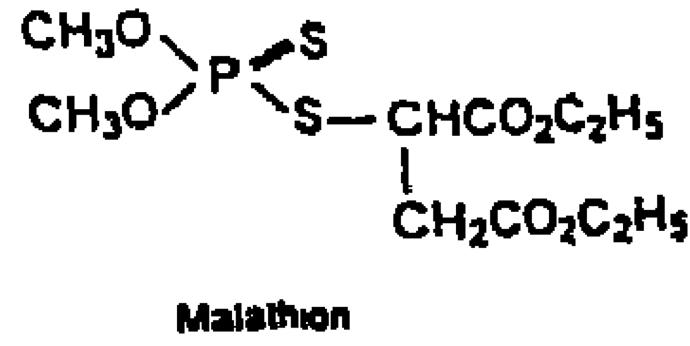
والمينازون والجوثيون (الشكل ٣-٩). لقد استخدام الملاثيون بشكل واسع كمبيد حشري ملامس ومبيد اكاروسي. المركب له سمية منخفضة علي الثدييات (ج ق.٥ = ١٣٠٠ مللجم/كجم). الدايمثوات مبيد حشري جهازي وله فاعلية علي الاكاروسات وله سمية متوسطة علي الثدييات (ج ق.٥ = ٢٣٠ مللجم/كجم). لقد امكن الحصول علي مجموعة هامة ومتنوعة من المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية عن طريق تكثيف الملح القلوي او الامونيومي لمركب أ و أ – دايمثيل فوسفوروثيويك اسيد مع المركب الحلقي غير المتجانس كلوروميثيل. من هذه المركبات الهامة مينازون والجوزاثيون وهي مركبات جهازية متخصصة ذات سمية عالية علي الثدييات. لقد قدمت سيبا

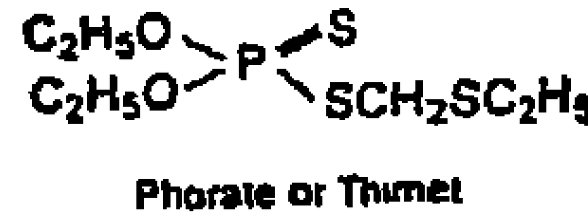
جايجي المركب ميرال في عام ١٩٧٤ وهو من مشتقات الترايازين ويعمل كمبيد حشري واسع الانتشار ضد افات التربة وهو غير ضار علي دودة الارض.

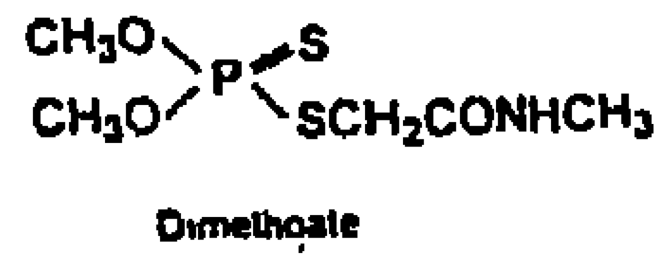


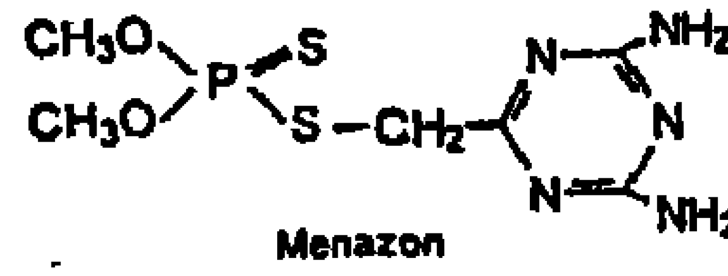


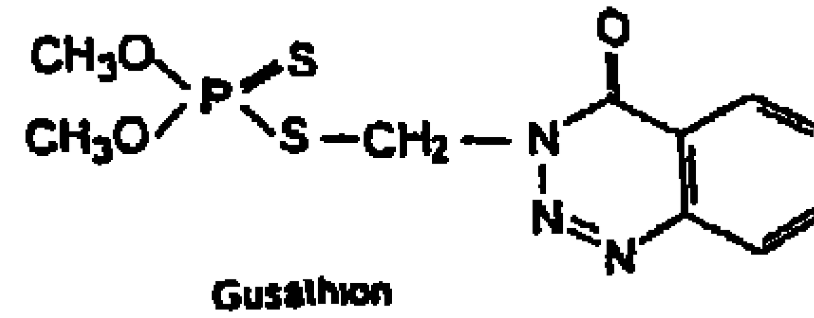












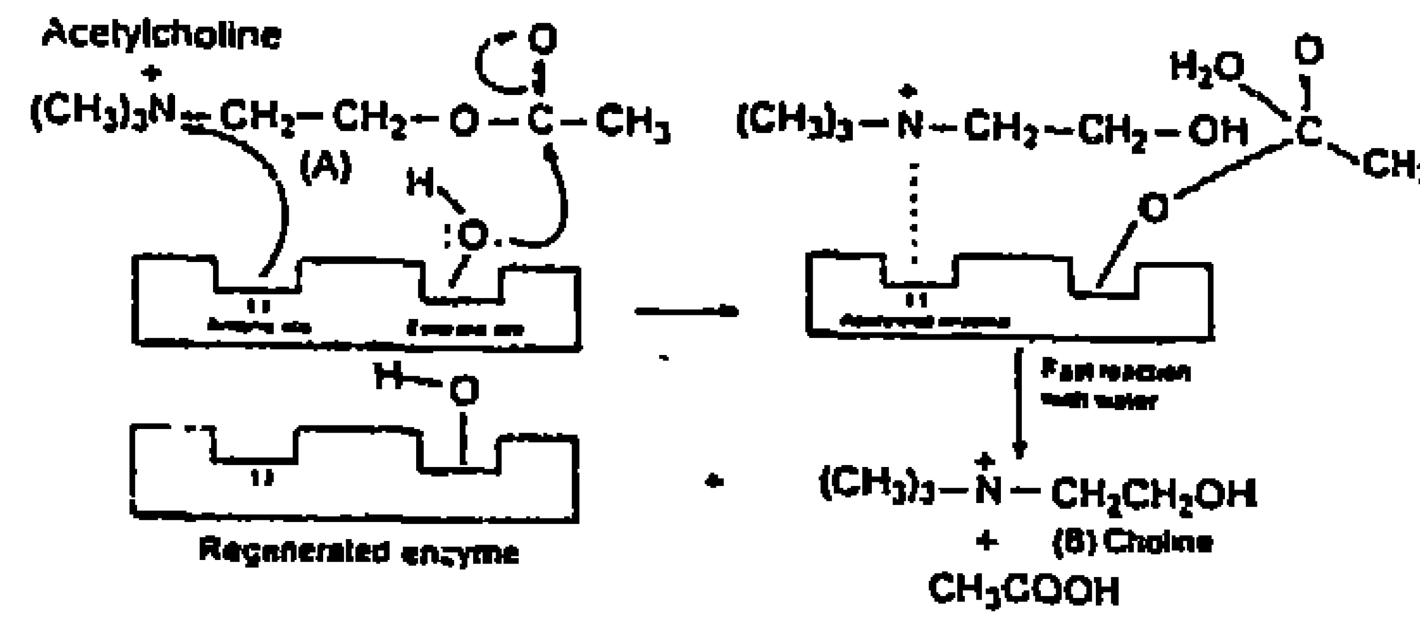
شكل (٣-٩): الفوسفورو داي ثيوات وتخليق المالاثيون /الفورات

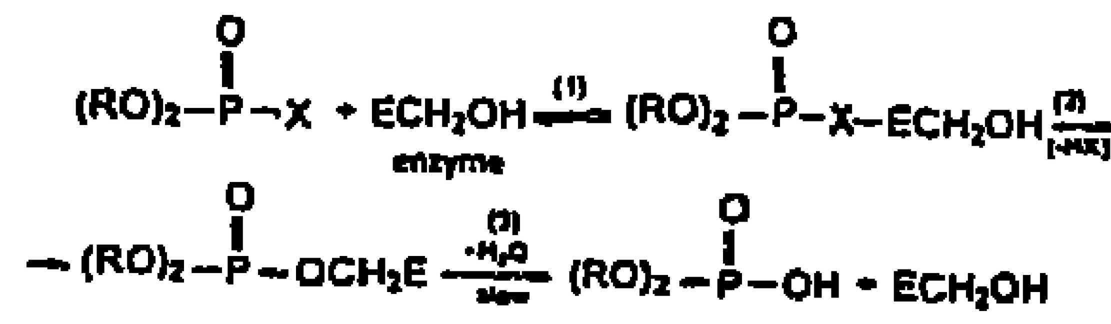
▪ **كيفية احداث الفعل في المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية:**

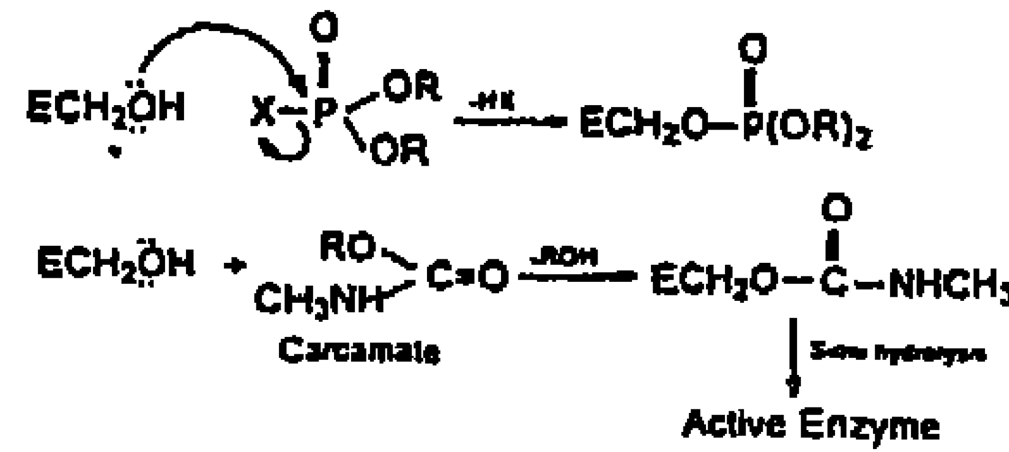
تحدث المركبات الفوسفورية العضوية التي تبيد الحشرات الفعل السام عن طريق تثبيط انزيم الاستيايل كولين استريز ذو الاهمية الفسيولوجية الفائقة في الجهاز العصبي. يعمل هذا الانزيم علي كسر الاسيتايل كولين الذي يتكون عند نقط ارتباط العقد العصبية

عند انتقال النبضة. عادة تلاحظ التاثيرات السامة عندما يصل تثبيط نشاط الاستيايل كولين استريز في العصب لحوالي ٧٠-٩٠%. المبيدات الحشرية الفوسفورية فعالة ايضا في تثبيط انزيم الكولين استريز حيث ان معاملة الحشرة بواحد ميكروجرام من بعض المركبات لكل جرام من وزن الجسم قد يسبب تثبيط كامل للكولين استريز في داخل الجسم. الانزيم يتحكم في التحلل المائي للاسيتايل كولين (A) الذي يتحول في منطقة اتصال الاعصاب الي كولين (B). في غياب الانزيم الاستيايل كولين استريز النشط يحدث تراكم للاسيتايل كولين المنفرد مما يوقف ويمنع النقل السهل للنبضات العصبية عبر الفجوة العقدية عند مكان اتصال العصب. هذا يسبب فقد في التناسق العضلي ويحدث ارتجافات ثم الوفاة. انزيم الاسيتايل كولين استريز مكون ضروري في الجهاز العصبي للحشرات والثدييات علي السواء. المركز الفعال لانزيم الاسيتايل كولين استريز يحتوي علي موقعين رئيسيين ذات قدرة علي التفاعل هما الموقع الانيوني وهو سالب الشحنات ويرتبط مع الجزء الكاتيوني من الوسيط الكيميائي (استيايل كولين A) والموقع الاستراتي الذي يحتوي علي مجموعة كحولية للحامض الاميني سيرين الذي يهاجم ذرة كربون الكاربونيل المحبية للالكترونات في الوسيط الكيميائي. التحلل المائي العادي الانزيمي للاسيتايل كولين (A) الي الكولين (D) موضح في الشكل (٣-١٠).

المركبات الفوسفورية العضوية تحاكي الوسيط الكيميائي الطبيعي اسيتايل كولين عن طريق ارتباطها مع الموقع الاستراتي لانزيم الاسيتايل كولين استريز. التفاعل المتتابع بين الانزيم (ECH_2OH) والمركب الفوسفوري العضوي من النوع ثنائي الجزئ SN2 ويعكس مرايا التفاعل في المرحلة الثالثة بين الانزيم والاسيتايل كولين.







شكل (٣-١٠): كيفية احداث فعل المبيدات الحشرية العضوية والكاربامات

الخطوة الاولي: تكوين معقد بين الانزيم والفوسفات

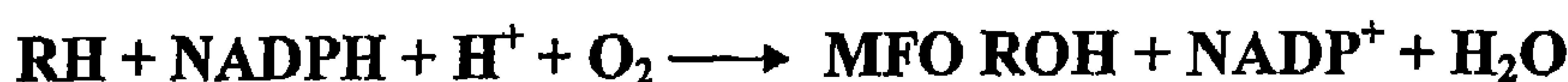
الخطوة الثانية: انزيم مفسفر Phosphorylated enzyme

الخطوة الثالثة: تحلل مائي بطئ الي الانزيم الحر

الانزيم الذي حدثت له استلة Acetylated يتحلل مائيا بسرعة بواسطة الماء (الخطوة الثالثة) وسرعان ما يحدث اعادة تخليق الانزيم النشط الفعال الذي يعمل علي التحلل المائي للاسيتايل كولين الي الكولين والانزيم. عندما يوجد مركب فوسفوري عضوي فان الانزيم المفسفر غير النشط هو الوحيد الذي يتحلل مائيا الي الانزيم النشط بسبب ان الرابطة بين الفوسفور والاكسجين p-o اقوي كثيرا من الرابطة بين الكربون والاكسجين c=o للانزيم المؤستل. لذلك فان سم الفوسفات العضوي الفعال يحدث سمية عن طريق الفسفرة وايقاف التحلل المائي للاسيتايل كولين الي الكولين.

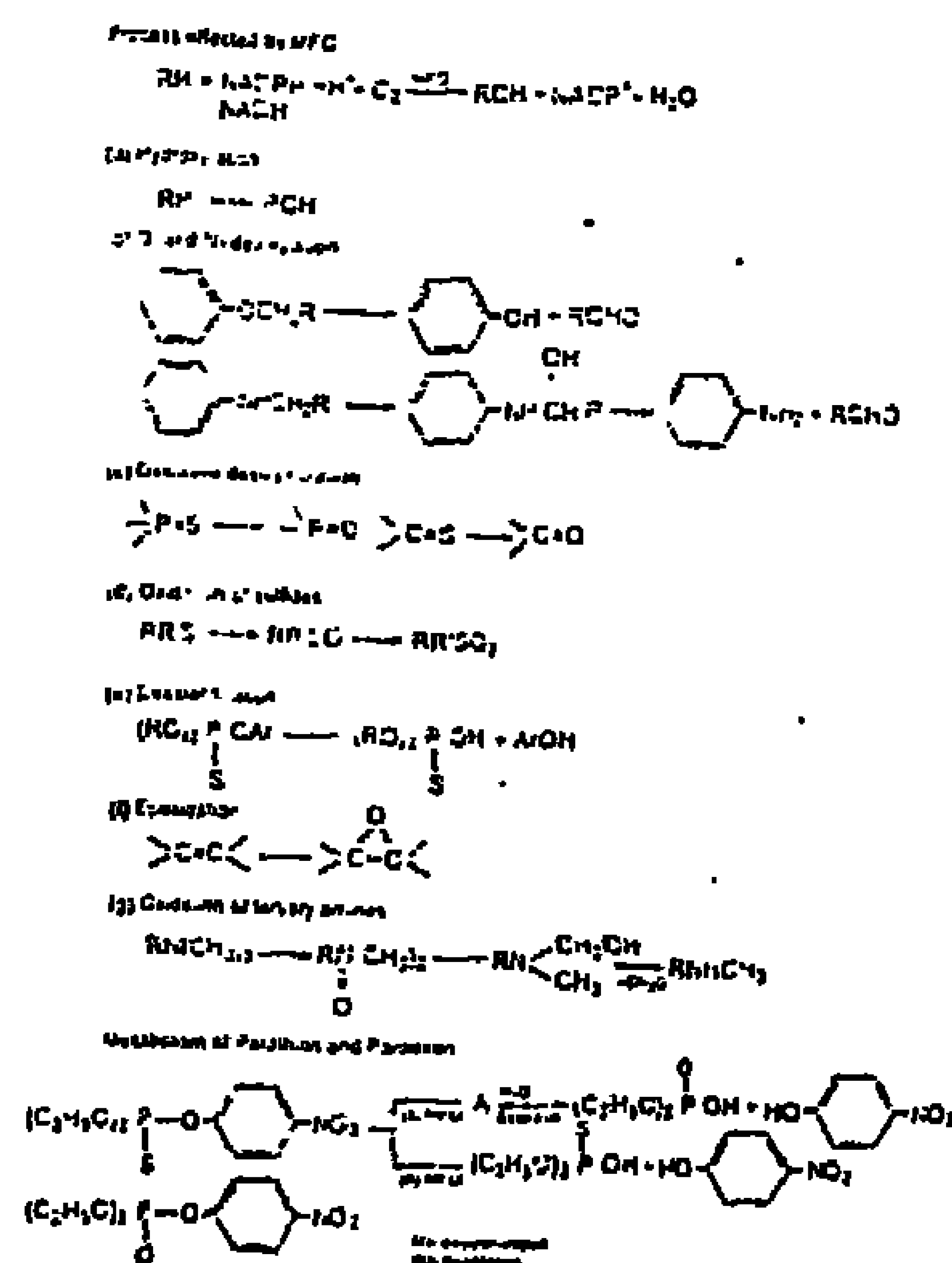
▪ مسارات التمثيل Metabolic pathways:

دراسات تمثيل انواع مختارة من المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية في النباتات والحيوانات والحشرات اوضحت عدم جدواها في تحديد كيفية احداث الفعل وامكانية التنبؤ بنواتج التمثيل المحتمل للمركبات الفوسفورية العضوية القرينة لها وكذلك تحديد السمية الاختيارية. التمثيل بكل ابعاده ومساراته ونواتجه يختلف من كائن لاخر حيث يختلف فيما بين الحشرات والاكاروسات والكائنات الدقيقة في التربة والنبات والفقاريات. الانزيمات المعروفة بانزيمات (الاكسدة مختلطة الفعل Mixed Function oxidase والتي تختصر (MFO) تحدث في الحيوانات والاسماك والحشرات في خلايا الميكروسومات. في وجود الاكسجين الجزئي والنيكوتيناميد ادينين داينيوكلينيد فوسفات المختزل (NADPH) او نيكوتيناميد ادينين داينيوكلينتد المختزل (NADH) فانها تؤكسد مجموعة من المواد الوسيطة المحببة لدهون مثل الاستيرويدات والليبيدات والمركبات الغريبة. احد ذرات الاكسجين تدخل في الوسيط (RH) بينما الاخري تختزل الي الماء.



$$RH + NADPH + H^+ + O_2 \longrightarrow MFO\ ROH + NADP^+ + H_2O$$

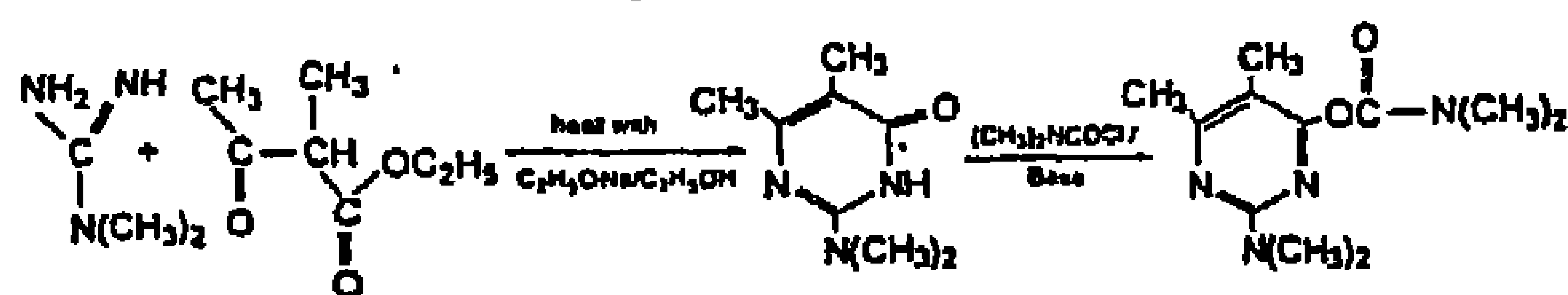
من الامثلة عن تاثير MFO موضحة في الشكل (٣-١١). ليكن معلوما ان عملية الاكسدة بهذا الانزيم المتميز تنتج في اغلب الاحوال ناتج تمثيل اكثر سمية من المركب الاصلي سرعان ما ينهار ويتحول الي نواتج انهيار غير سامة.



شكل (٣-١١): العمليات التي تتاثر بانزيمات الاكسدة MFO

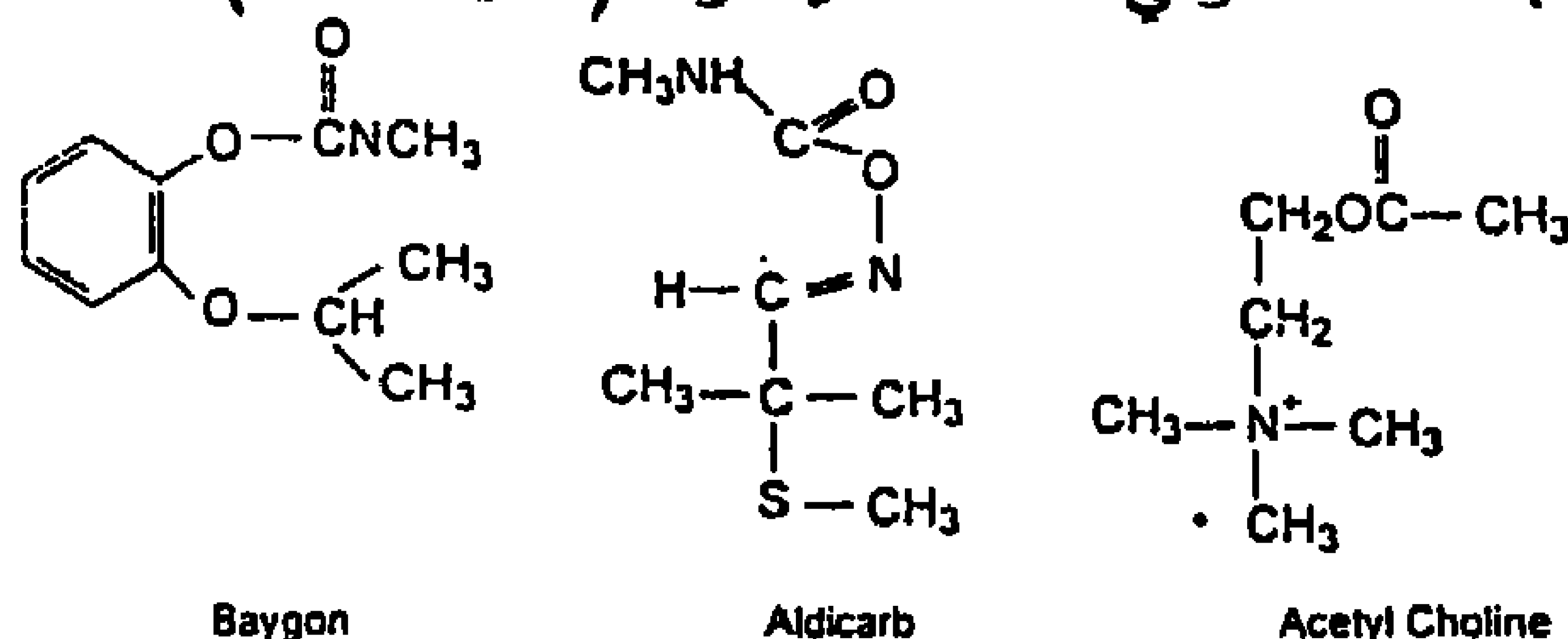
❖ مبيدات الكاربامات Carbamates:

الكاربامات تتشابة بشكل كبير في الفعل البيولوجي وفي تطور المقاومة مع المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية وتثبيط انزيم الكولين استريز. الكاربامات عبارة عن استرات حامض الكارباميك وبذلك تمثل المجموعة الثالثة الكبري للمبيدات الحشرية. الصفات الفسيولوجية للالكالويد فيزوستجمين يفترض انها تبني علي جزء الفينيل ميثيل كاربامات من التركيب. لقد ادي هذا الي الكشف عن العديد من المركبات الفعالة. لقد اظهر العمل اللاحق انه في سلاسل الدايميثيل كاربامات للمشتقات العطرية غير المتجانسة خاصة نواه البيريميدين ذات سمية منخفضة علي الثدييات وقد قامت شركة ICI عام ١٩٦٨ بتخليق مبيد البيرميكارب من الايثيل - الفلميثيل اسيتتأسيتات والداميثيل امينو اسيتاميدين.



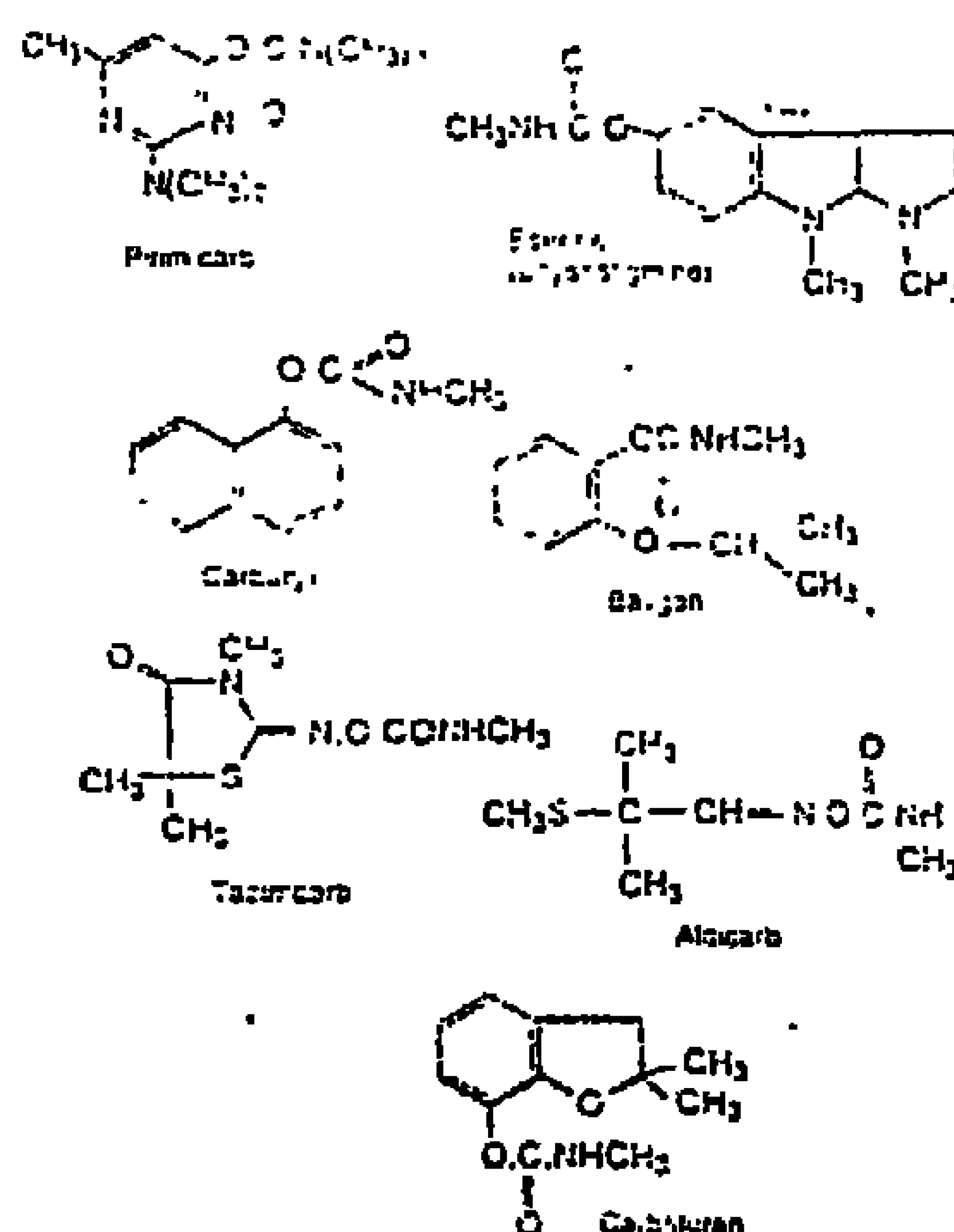
البريمكارب مبيد حشري جهازي سريع المفعل علي حشرة المن العادي وكذلك المقاوم للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية. المركب ذات سمية متوسطة علي الثدييات (ج ق.ه علي الجرذان عن طريق الفم = ١٤٧ مللجم/كجم). الفينول كاربامات ذات فائدة خاصة كمبيدات حشرية وكان اول فرد في هذه المجموعة مركب الالفا-نافثيل المسمي كارباريل او السيفين. لقد تم تجهيز المبيد من النافثول (الشكل ٣-١٢). الكارباريل مبيد حشري ملامس ذات صفات جهازية قليلة وفاعلية عريضة. المبيد فعال ضد العديد من الافات الحشرية التي تصيب الفواكة والخضراوات والقطن. الكارباريل قد تستخدم كبديل للددت لتقليل التلوث البيئي لانه ينهار حيويا ومن ثم لا يتراكم في النظام البيئي. من المركبات المثيرة البايجون والكاربوفيوران والالديكارب والتازيمكارب والكاربوفيوران وهي تتميز بنشاط واسع ضد الحشرات والاكاروسات

والنيماتودا. الالديكارب مبيد حشري جهازي ذات نشاط واسع ويستخدم كمبيد حشري ضد الافات الثاقبة الماصة وفي مكافحة النيماتودا (شكل ٣-١٢)



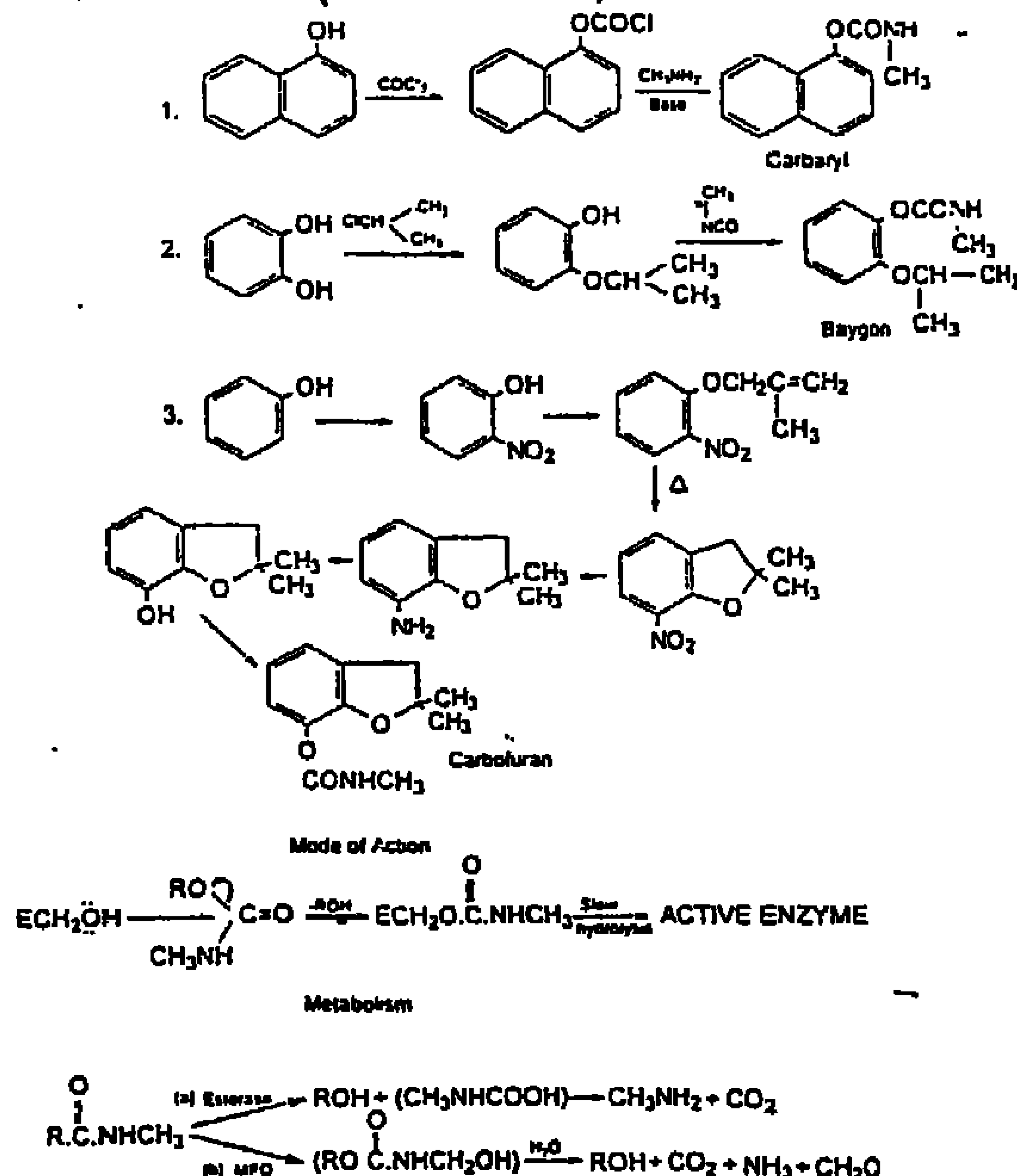
شكل (٣-١٢): بعض مبيدات الكاربامات (بايجون/الديكارب) مقارنة بالاسيتايل كولين

- كيفية احداث الفعل **Mode of action**: الكاربامات علي غرار المركبات الفوسفورية العضوية لها صفات ابادية ضد الحشرات من خلال تثبيط انزيم الاسيتايل كولين استريز. هذا الانزيم يحدث له تسمم عن طريق الكريمة Carbamoylation للايدروكسيل الاولي في مخلفات السيرين للانزيم (الشكل ٣-١٢). الانزيم المكربم يتحلل مائيا ببطئ ويعود مرة اخري كانزيم نشط. المبيدات الحشرية الكارباماتية تتماثل في التركيب مع الاسيتايل كولين ونتيجة لذلك فان مبيد الكاربامات يتنافس مع الاسيتايل كولين علي المواقع النشطة علي الانزيم. هذه الصفات موضحة من خلال التركيب البنائي للالديكارب والباريجون.



تابع شكل (٣-١٢): بعض مركبات الكاربامات المستخدمة كمبيدات

▪ **مسار التمثيل:** تمثل الكاربامات بنوعين من التقنيات كلاهما يتضمن كسر رابطة استر الكاربامات ويطلق علي هذه العملية مسار الهجوم المباشر للاستر (مسار – ٩) او بواسطة الاكسدة الابتدائية بواسطة انزيم الاكسدة المختلط MFO متبوعا بالكسر بالتحلل المائي للوسيط غير الثابت (الشكل ٣-٩). تمثيل الكارباريل درس باستفاضة في الحشرات والثدييات (الشكل ٣-١٣).



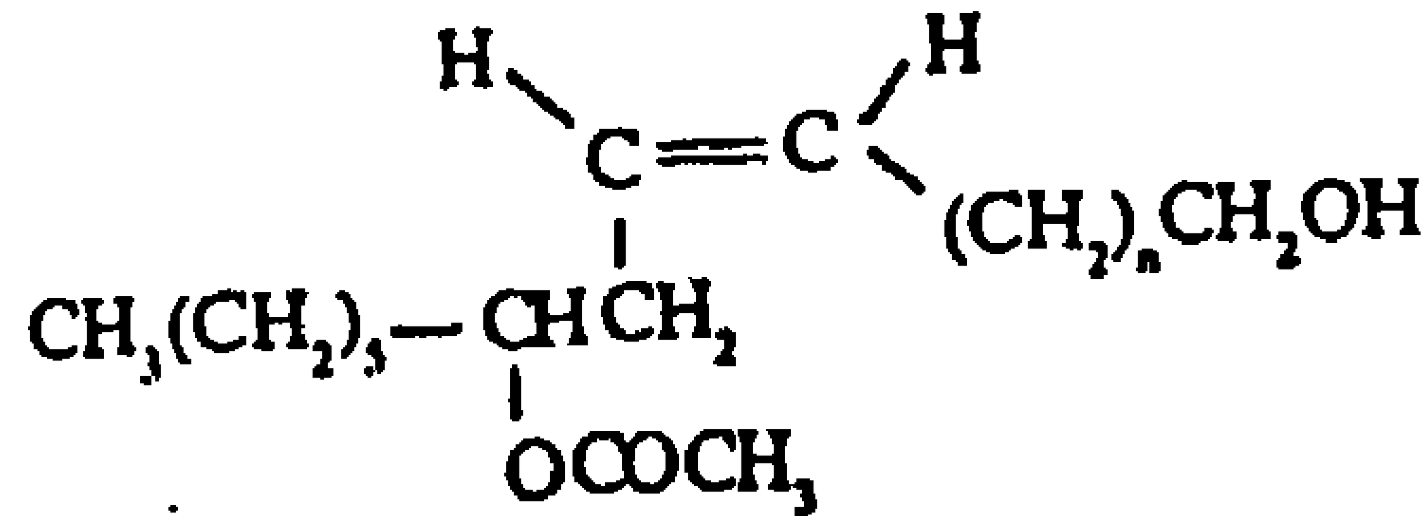
شكل (٣-١٣): تخليق وكيفية احداث الفعل وتمثيل مركبات الكاربامات

❖ **بعض الطرق الحديثة في مكافحة الحشرات:** الاستخدام المتزايد لمختلف انواع مبيدات الافات في العالم الحديث ادي الي الوصول الي الاستنتاج بامكانية حدوث تلوث بيئي خطير من استخدامها. هذه المشكلة في تزايد مستمر ومع هذا فان المستقبل يشير الي استمرار المبيدات كسلاح رئيسي في ترسانة الدفاع التي يعتمد عليها الفلاح في مكافحة الافات والامراض. كبدائل للمبيدات التقليدية تم تخليق بعض المركبات الجديدة لمكافحة الافات وهي تختلف في كيفية احداث الفعل والتطبيق بشكل واضح. في نفس الوقت اتخذت الحيطة والحذر مما دعا الي

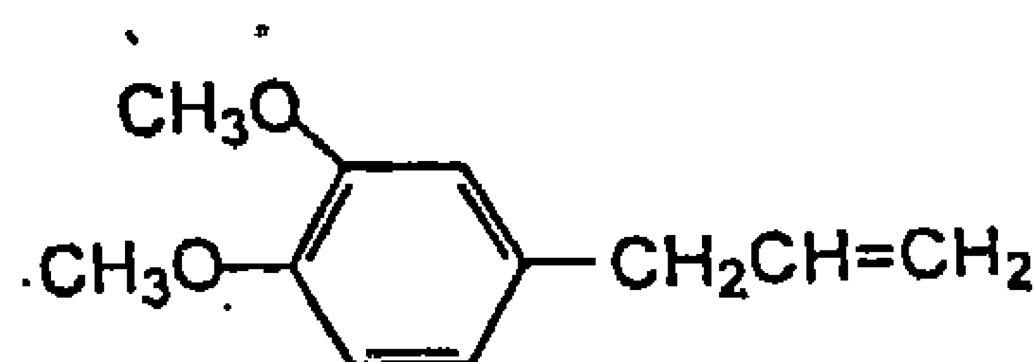
وضع بعض المتطلبات النموذجية مثل السمية العالية ضد الافات المستهدفة ، عدم البقاء لمدة اطول عما هو مطلوب لتحقيق الغرض من استخدامها وكذلك لاتؤثر علي بقية النظام البيئي بما يسمح بالحفاظ علي المفترسات الطبيعية والحشرات النافعة دون ضرر.

الفورمونات الحشرية (الجاذبات) Insect pheromones (Attractants):

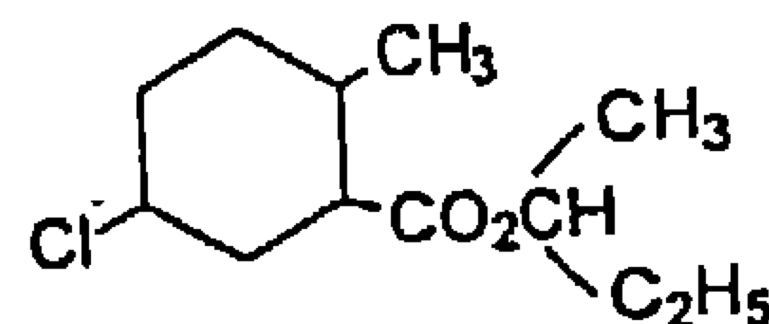
العديد من الكائنات الحية تطلق مواد كيميائية تؤثر علي الافراد الاخري من نفس النوع الموجودة والتي توجد علي مسافة بعيدا عن نقطة انطلاق المركب الكيميائي الجاذب. هذه المركبات تسمي الفورمونات ومن اهمها فورمونات الجنس في الحشرات او الكيميائيات الجاذبة التي تسهل عملية التزاوج عن طريق جذب او تحفيز الذكور والاناث للتزاوج. اناث الفراشة الفجرية Porthetria dispar تطلق جاذب كيميائي يستطيع جذب الذكور اليها من مسافة تزيد عن ٢ ميل. لقد اعتبر Jacobson (١٩٦١) ان الجاذب الجنسي لاناث الفراشة الفجرية هو ١٠- أسيتوكسي-ميس-هكساديتول او الجيبتول (ن = ٥).



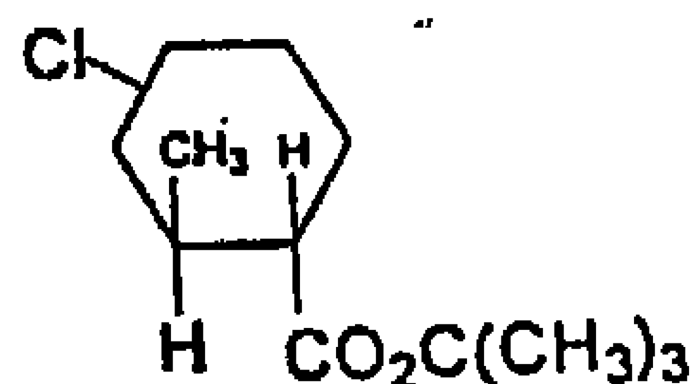
المركب المخلق المحتوي علي (ن = ٧) يحتوي علي مجموعتين مثيلين اكثر ثم تخليقها من حامض ريسينوليك ricinoleic acid وجدت ذات فاعلية جاذبة في الجيبتول وتم تسويق تحت الاسم جيبلور. يبدو ان النشاط الجاذب يعتمد بشكل كبير علي التركيب والتباين قد يزيد من النشاط. لقد ادي هذا الي تكثيف العمل في اتجاه تخليق بعض المركبات التي لها صفات جاذبة. من امثلة هذه المركبات الميثيل ايوجينول (1)، الميلور (2)، تراي ميدلور (3)، سيجلور (4) (Martin and Worthing ١٩٧٤).



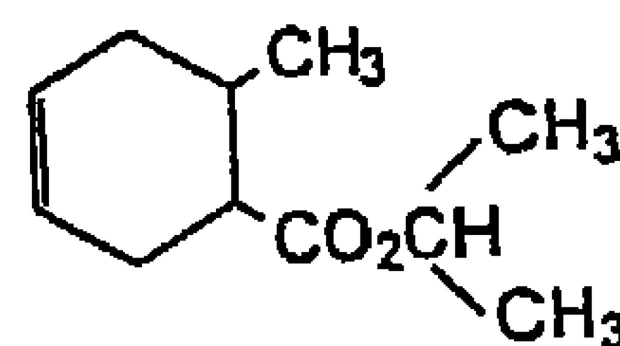
(1) Methyl eugenol



(2) Medlure

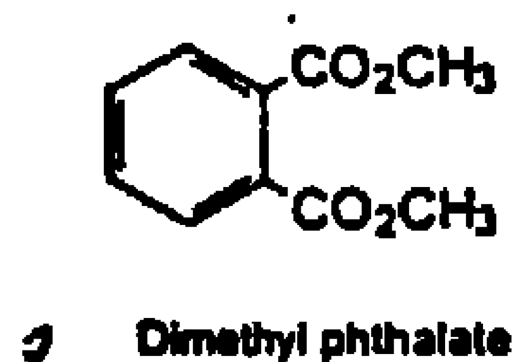


(3) Trimedlure

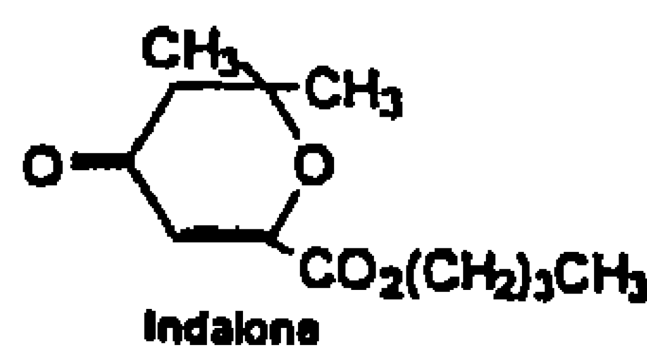


(4) Siglure

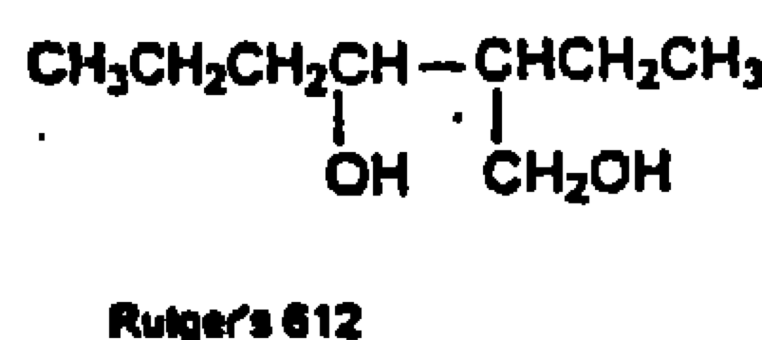
المواد الطاردة Repellents: المواد الكيميائية الطاردة مطلوبة بشكل كبير لانها تطرد الحشرات بعيدا عن الهدف. هذه الكيميائيات يجب ان مقبولة تماما للعائل خاصة اذا كان هو الانسان. هذه المواد الكيميائية تجعل الحشرات مثل تكون الجسم والبعوض بعيدة عن العائل ومنها السترونيلا والداي ميثيل فثالات والديميت. المادتين الاخيرتين ذات نشاط عريض ضد الذباب والبعوض والعديد من الحشرات القارضة. خلال الحرب تم اكتشاف المواد الطاردة وقد استخدمت مركبان علي نطاق واسع بسبب الكفاءة العالية في طرد الحشرات وهما الاندالون والروتجر ٦١٢ وقد استخدما جنبا الي جنب مع الدايمثيل فثالات لتوسيع مدي الفاعلية. في عام ١٩٥٥ احدث توسع في استخدام ن و ن – دايميثيل – ام – توليو أميد او الدييت ضد البعوض والذباب وغيرها. لا يعرف الا القليل عن كيفية احداث الفعل للمواد الكيميائية الطاردة او العلاقة بين النشاط الطارد والتركيب الكيميائي.



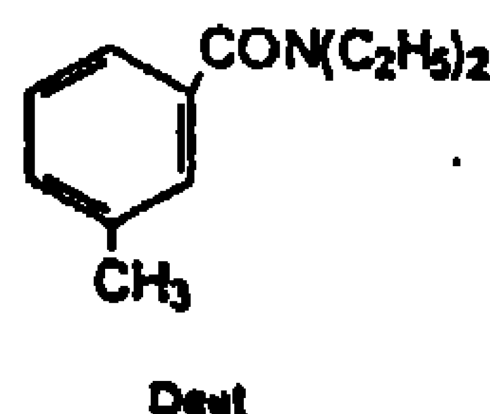
Dimethyl phthalate



Indalone

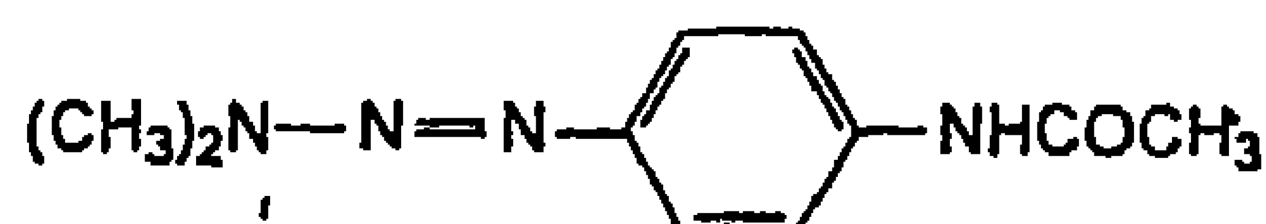


Rutger's 612



Deet

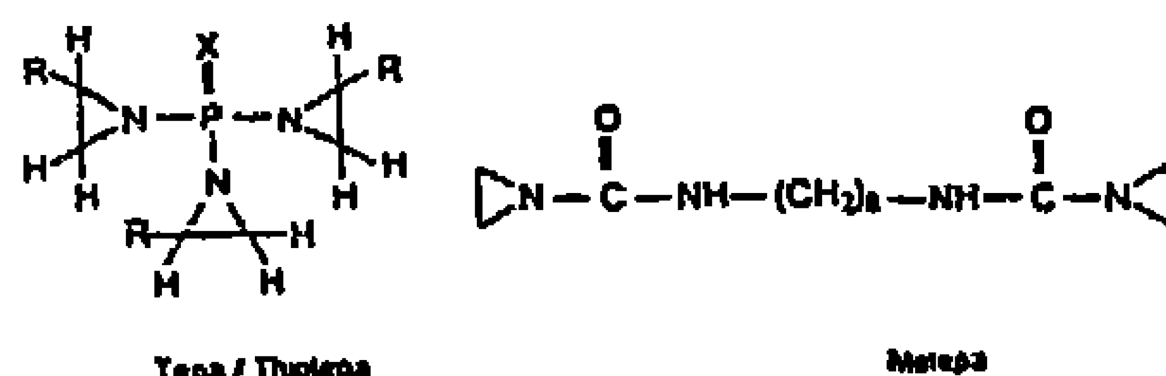
❖ **المركبات المانعة للتغذية Antifeeding compounds**: توجد مواد ليست بالضرورة تعمل كطاردات للتغذية ولكنها توقف الاشارات او التنبية للعضو المختص في الحشرة لبدأ التغذية علي العائل. لذلك فانه باستخدام المواد المانعة للتغذية يحدث جوع في الحشرة بالرغم من استمرار بقائها علي النبات العائل لانها تجعل من العائل النباتي مكمن خطر للحشرة اذا تغذت عليه. اول مانع للتغذية استخدم في الزراعة كان ZIP والذي مازال يستخدم علي قلف الاشجار لطرد القوارض. لقد استخدم مركب ٤- (دايمثيل تراي ازينو) اسيتانيليد كمانع تغذية ضد الديدان القارضة ويرقات خنفساء الفول المكسيكية. لقد وجد ان هذا المركب عندما يكون مجموع الحشرة منخفض.

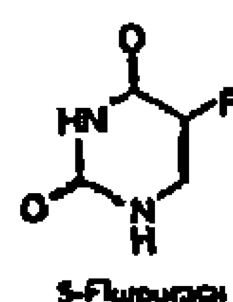


4 - (Dimethyl Triazine) Acetanilide

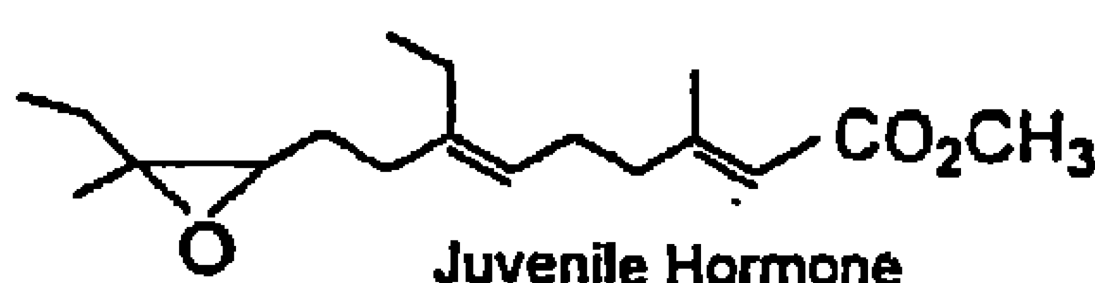
❖ **المعقمات الكيميائية Chemosterilants**: المعقمات الكيميائية او التعقيم بالكيميائيات او الاستئصال في مكافحة الافات يؤدي بالحشرة للقضاء علي مجموعها. هذه من الطرق المفيدة والفعالة في مكافحة الافات الحشرية وهي تتضمن اطلاق الذكور العقيمة للافة باعداد ضخمة في المساحة المطلوب مكافحة الافة فيها. هذا يؤدي الي ان الاناث العادية للافة تتزاوج مع ذكور عقيمة مما يؤدي الي عدم انتاج نسل (Fest and Schmidt, 1973 ; Eto, 1974). يتم تعقيم الحشرات عن طريق التعرض لاشعة جاما او اشعة اكس قبل ان يتم اطلاقها في المساحة المستهدفة. هذه الطريقة تتميز بالتخصص كما انها اكثر اقتصادية عن طرق المكافحة العادية بالمبيدات الحشرية علاوة علي انها لا تسبب تلوث بيئي. المعقمات الكيميائية قد تكون مواد الكيلية او مضادات تمثيل او انواع اخري من الكيميائيات. المعقمات الكيميائية الالكيلية عبارة عن كيميائيات ذات مقدره عالية جدا علي التفاعل. من الامثلة الهامة

الافولات والتيبيا (R=H , X=O) و Rutger's والثيوتيبا (R=H , X=S) والميتيبا ($R=CH_3$, X=O) والديوريا. هذه الكيميائيات خطيرة والغالبية العظمي منها ذات سمية عالية علي الثدييات. تمتص هذه المركبات بسهولة خلال الجلد وتسبب تاثيرات طفرية (March واخرون ١٩٥٦).





العديد من مضادات التمثيل تعمل كمعقمات كيميائية وهذه المركبات تحاكي الممثلات الطبيعية الفعالة بيولوجيا وعمليات التثبيط البيوكيميائية كما في المركب ٥ – فلورويوراسيل الذي وجد قادرا علي احلال اليوراسيل في الحمض النووي رنا RNA حتي يحدث خلل في وظيفته الحيوية. المعقمات الكيميائية تغطي كذلك مدي عريض من المركبات مثل اليوريا ومشتقات التراي اميد للاس ترايازين والالكالويدز

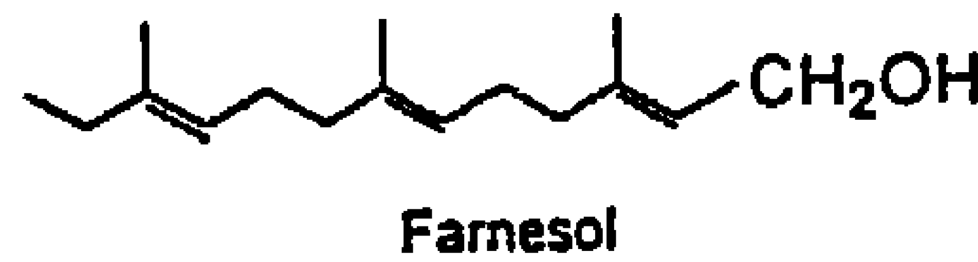


❖ **الهورمونات ومثبطات النمو Hormones and inhibitors:**

غالبية المبيدات الحشرية الموجودة في الاسواق تعاني من عيب احداثها للتلوث البيئي وتطور المقاومة من قبل السلالات المقاومة من الحشرات. المركبات سواء كانت هورمونات حشرية او كانت قادرة علي محاكاه فعلها البيولوجي يطلق عليها الجيل الثالث من المبيدات third generation pesticide. هذه المواد لا تحفز تكوين المقاومة في الافة المستهدفة ومن ثم فهي تتميز بالتخصص والاختيارية كما لا تسبب ايه اضرار علي المفترسات الطبيعية. امكانية استخدام الهورمونات ومشتقاتها الرخيصة

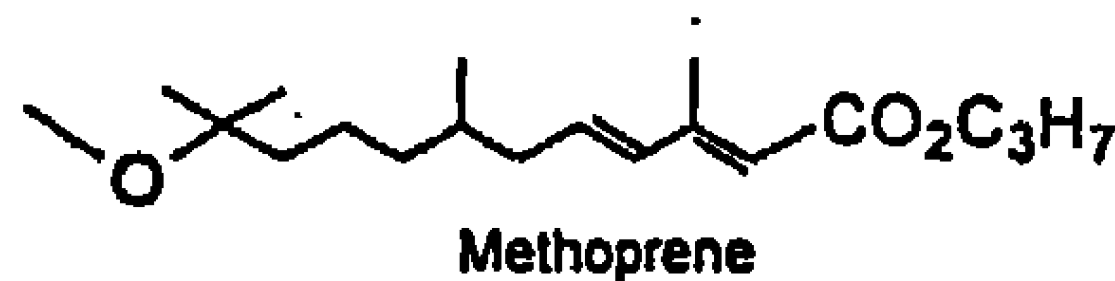
السعر في مكافحة الحشرات محل اعتبار وثقة. تلعب الهورمونات دورا حيويا في نمو الحشرات وتطورها وتكاثرها وفي كل طور يكون مطلوبا كمية محددة من الهورمون في الوقت المناسب لوصول الحشرة الي التطور المطلوب. لذلك فانه اذا عوملت الحشرة بكميات زائدة من هورمون الحداثة او الشباب juvenile hormone في المراحل المبكرة من التطور يحدث خلل في دورة الحياة وتظل الحشرة في طور او مرحلة الشباب (الطور اليرقي) ولا تتغير من خلال التغدر الي الحشرة الكاملة. هورمون الحداثة قد يعمل كمرافق انزيمي لهذه الانزيمات التي تتحكم في تطور اليرقة (Shorey واخرون ١٩٦٨ ، Green واخرون ١٩٦٠).

لقد استغرق الامر ٢٠ عاما حتي تم عزل مركب فعال يعمل كهورمون حداثة من مستخلصات ذكر دودة الحرير (هيالوفورا سيكروبيا) وكان عنده كفاءة عالية في ايقاف التطور في الحشرة مما ادي الي الاقتراح بان هذه المادة الفعالة قد تكون نوع جديد من المبيدات الحشرية. في عام ١٩٦٥ تم تعريف تركيب هورمون الحداثة.



Farnesol

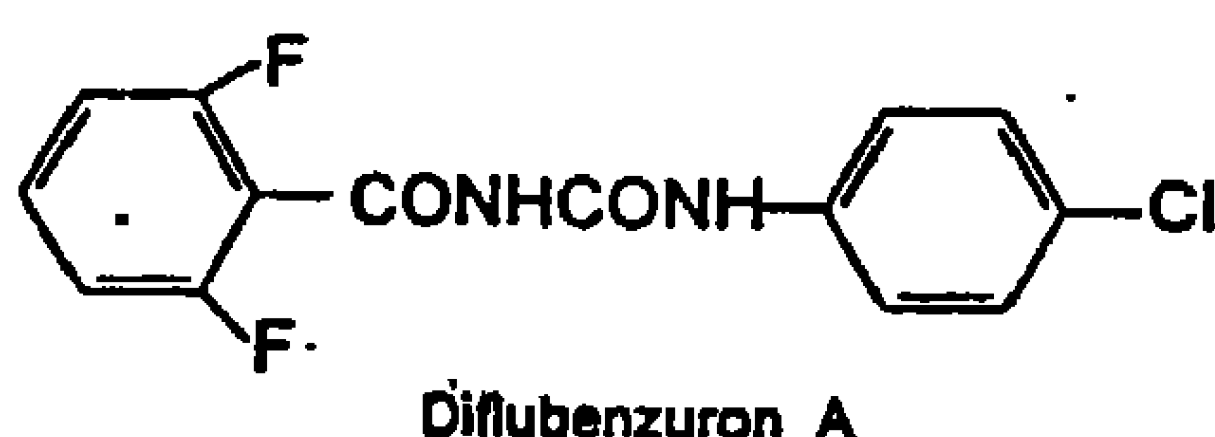
لقد اظهرت الدراسات بعد ذلك ان الكحول التربيني فارينسول والالدهيد المرتبط به فعال. لقد فتحت هذه الدراسات المجال البحثي للحصول علي مركبات مخلقة جديدة يمكن ان تعمل كمواد تحاكي هورمون الحداثة. لقد كان من اهم الاكتشافات في هذه المجموعة الميثوبرين لمكافحة البعوض والذباب.



Methoprene

بالرغم من ان مجال مشابهات هورمون الحداثة لم يتعاظم كما كان متوقعا منه في البداية فان تطويرها ادي الي الكشف عن مركبات مخلقة اخري التي تعمل وتحدث

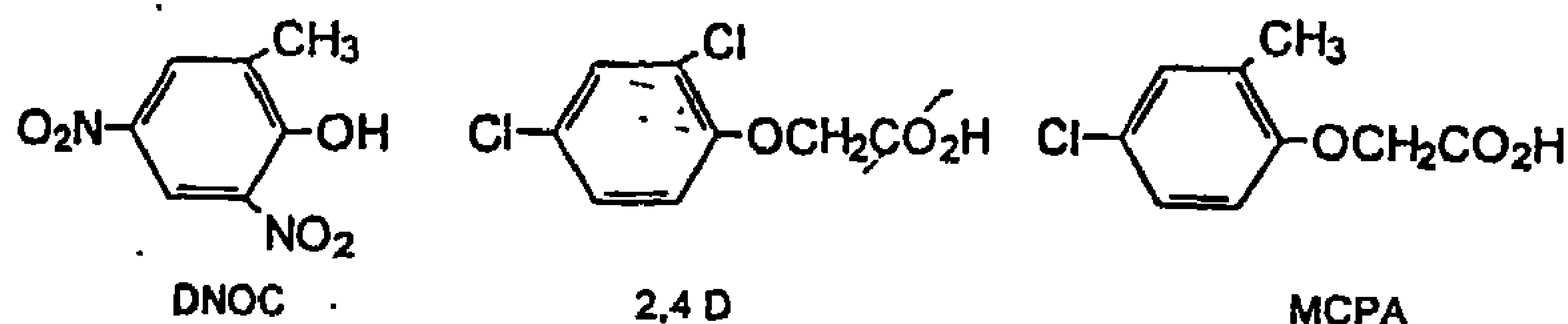
الفعل عن طريق احداث خلل في نمو الحشرة. هذه المركبات ليست مشابهات هورمون الحداثة. مثال ذلك دايفلوبنزيرون وهو ليس هورمون حداثة ولكن يحدث خلل في اليرقات وكذلك الاطوار البالغة. المركب شديد الفاعلية ضد البعوض. الاساس البيوكيميائي للفاعلية الخاصة بالدايفلوبنزيرون يبدو انه يعتمد علي تثبيط العملية العادية لتكوين كيوتيكل الحشرة. هذا المركب وما يرتبط به من مركبات الفينيل يوريا ليست فقط غير مشابهات لهورمون الحداثة الا انها اظهرت فاعلية كمبيدات حشرية تنظم نمو الحشرة. كمثال فان ٢,٦- داي - ترت - بيوتيل-٤ (دايمثيل بنزيل) فينول والمركب ٧ - بيوتن - ٣ - ايل - ن - (بارا - كلوروفينيل) كرباماات تحدث خلل ملحوظ في يرقات البعوض. منظمات النمو الحشرية هذه يبدو انها ذات كفاءة وفاعلية كمبيد حشري من الجيل الثالث بسبب الاختيارية ونقص السمية علي الكائنات غير المستهدفة.



Diflubenzuron A

❖ مبيدات الحشائش Herbicides:

الحشائش نباتات نامية توجد في المكان حيث لا يريد الانسان ان توجد. عندما بدأت الزراعة المنظمة بدأت الحشائش تتنافس مع النباتات الاصلية علي الرطوبة والعناصر المغذية والضوء. لقد وجد من الضروري ازالة الحشائش من المزارع لتحقيق انتاجية عالية من المحاصيل. لقد ادي هذا الوضع الي تحفيز تطوير الوسائل الميكانيكية الاكثر فاعلية لمكافحة الحشائش وادخال مواد كيميائية قاتلة للحشائش ويطلق عليها مبيدات حشائش. الاكتشاف الاول الهام في مجال المكافحة الاختيارية للحشائش كان ادخال مركب ٢,٤- دانيترو- اورثوكريزول (Sinox or DNOC) في فرنسا عام ١٩٣٣. المركب مبيد حشائش يؤثر بالملامسة ويقتل معظم الحشائش عند الرش علي المحاصيل دون ان يضر بالحبوب. العيب الكبير لمبيدات الحشائش انها شديدة السمية علي الثدييات.



- **مبيدات الحشائش لحامض الكربوكسيليك:**

مبيدات الحشائش لحامض الفينوكسي استيك تستخدم في الغالب علي نطاق واسع. لقد تحققت الفاعلية الابادية من الاوكسين اندول اسيتيك اسيد IAA الذي عزل من النباتات التي تثبط النشاط الابادي علي الحشائش. لقد اثار ذلك الاهتمام ناحية احماض الاريل اوكسي اسيتيك كمنظمات نمو نباتية فعالة (Green واخرون ١٩٦٠ Martin ١٩٧٣). لقد وجد ان ٤,٢- دايكلوروفينوكسي اسيتك اسيد (٤,٢-د) اكثر فاعلية عن هورمون النمو الطبيعي IAA اوكسين. اكتشاف ٤,٢-د كان علامة لبداية لصناعة مبيدات الحشائش العضوية. احماض الفينوكسي اسيتيك اسيد كانت من اوائل المبيدات الحشائشية الاختيارية علي غرار المبيدات الحشرية الكلورينية العضوية والفوسفورية العضوية وهي مركبات لاقت اهتمام التركيز في البحوث. لقد امكن الحصول علي هذه المركبات بسهولة وباسعار رخيصة من خلال التخليق من النوع ويليامسون من الفينول المقابل.

هناك مثال اخر ذات اهمية كبري هو ٢- ميثيل -٤- كلوروفينوكسي اسيتيك اسيد (MCPA). يستخدم ضد الحشائش عريضة الاوراق بعد الانبثاق في حقول الحبوب والمسطحات الخضراء والاسبرجس. المركب الكيميائي الهورموني يحفز بشكل سريع جدا انتاج الحامض الرنا RNA وبالتالي يدفع النبات نفسه للنمو. لكي تتحقق فاعلية عالية يجب ان يملك الجزئ الصفات التالية:

١. مجموعة كربوكسيل (COOH-) او أي مجموعة اخري يسهل تحويلها للكربوكسيل داخل الانسجة النباتية .

٢. علي الاقل رابطة غير مشبعة بالقرب من السلسلة الجانبية.

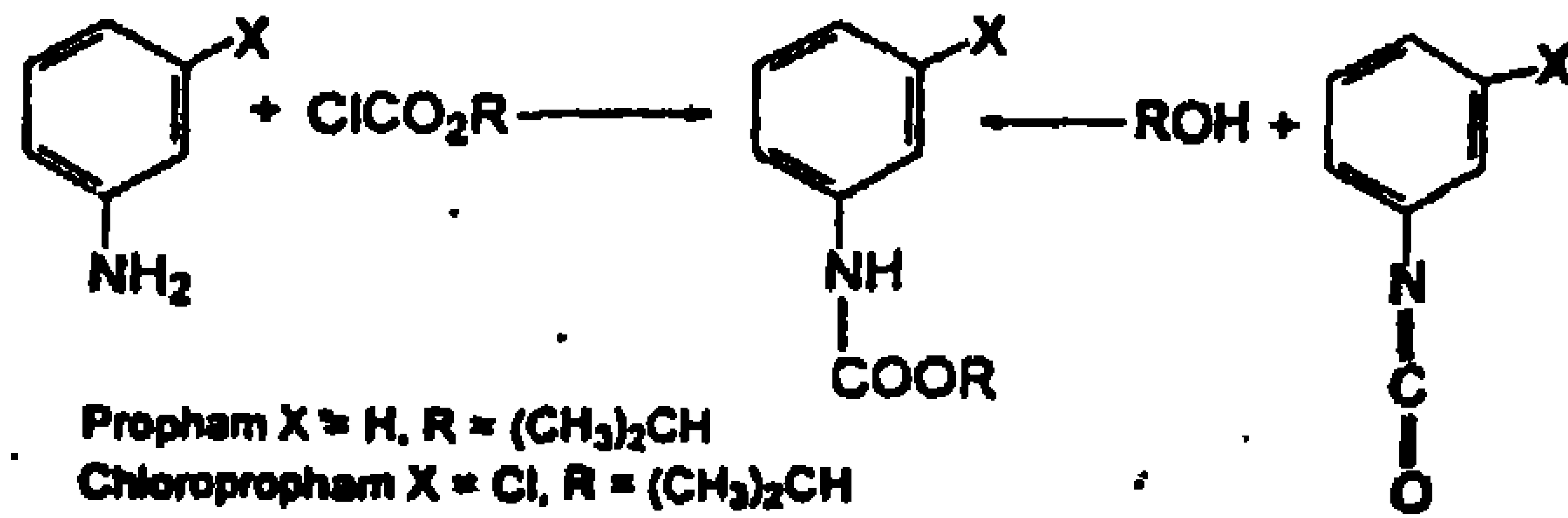
٣. وجود ذرة ايدروجين مرتبطة بالكربون ضرورية للفينوكسي الكان كربوكسيليك اسيد.

٤. ادخال ذرات كلورين في ال ٤،٢- او في مواضع ٤،٢- تحفز بشكل كبير الفاعلية ولكن يجب ان تكون واحدة من وضع الاورثو حرة.

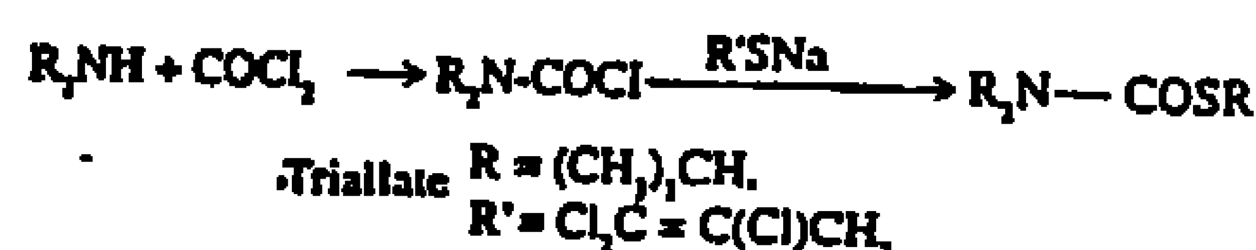
٥. عند ادخال مجموعة الكيل في السلسلة الجانبية للفينوكسي اسيتيك اسيد فان ذرة الكربون غير المتماثلة الناتجة تجعل من الحصول علي المشابة الضوئي (+) ، (-) ممكنا كما في الميكوبروب. المشابة (+) اكثر فاعلية من المشابة (-). مشابهات الديكسترو اكثر فاعلية كمبيدات حشائش بسبب التداخل المتخصص مع بعض المكونات غير المتماثلة في الخلايا النباتية المسئولة عن انتاج استجابة النمو (Wain ١٩٨٥).

❖ **الكاربامات العطرية واليوريا:**

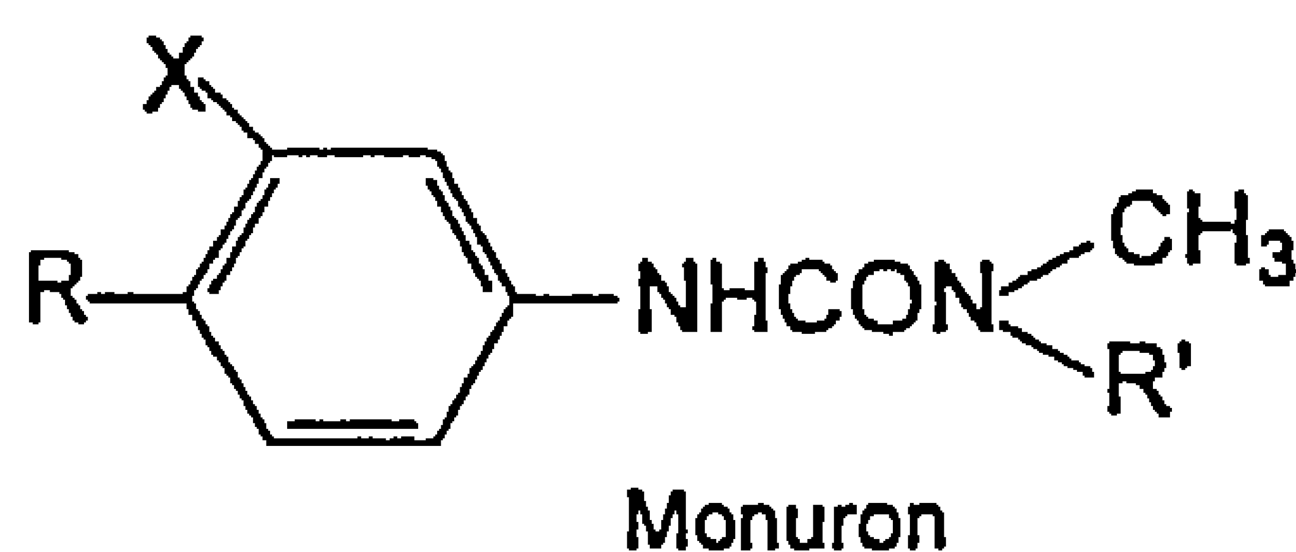
مبيدات الحشائش من الاريل كاربامات قدمت بواسطة الصناعات الملكية للكيميائيات بهدف القضاء علي الحشائش وحيدة الفلقات مثل النجيليات والتي لا تنجح مكافحتها باستخدام مركبات الدانيتروفينولات او مبيدات الحشائش التابعة للفينوكسي اسيتيك اسيد. لقد كان المركب الاول هو اوكسي – ايزوبروبيل – ن – فينيل كاربامات او البروفام واخيرا الكلوروبروفام وعندما استخدم علي التربة وجد انه غير ضار علي العديد من النباتات والمحاصيل الحقلية (Fryer and Evans ١٩٦٦ وكذلك Hartley and West ١٩٦٩). الكاربامات العطرية قد تجهز علي النحو التالي:



لقد تم تطوير الثيوكاربامات مثل التراي اليت للمكافحة الاختيارية للشوفان البري في البسلة والقمح والشعير. هذه المركبات يمكن تخليقها بتفاعل الامين المناسب والفوسجين متبوعا بالتكثيف مع الثيول.



مركبات ن – فينيل كاربامات كمبيدات حشائش تؤثر علي عملية البناء الضوئي عن طريق تثبيط تفاعل هيل Hill reaction الخاص بنقل الالكترون للبناء الضوئي ولكن في معظم الحالات لا يظهر التاثير بشكل واضح وربما يكون السبب الرئيسي للفعل والنشاط الابادي ضد الحشائش تاثيرها في منع انقسام الخلايا او الانقسام الميتوزي والذي يتداخل مباشرة مع النمو النباتي. بعض مركبات اليوريا العطرية تحدث فاعلية ابادية علي الحشائش مثل ٣ (– بارا – كلوروفينيل) – ١و١–و ايثيل يوريا او المونيرون. من الامثلة الاخري الينورون والديورون والنيبيرون.



Monuron

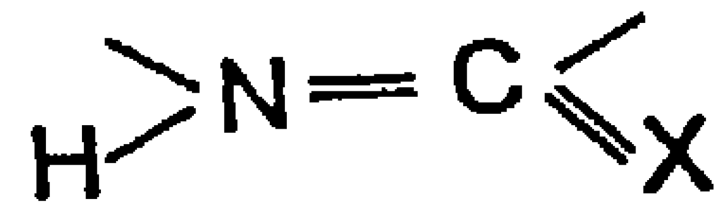
Fenuron — $R = X = H, R' = CH_3$
Diuron — $R = X = Cl, R' = CH_3$
Neburon — $R = X = Cl; R' — (CH_2)_3 CH_3$

مركبات اليوريا هذه مبيدات حشائش تتسم بالثبات. استخدام المونيرون في الارض يمنع من انبات الحشائش لفترة طويلة قد تتعدي العام. حديثا تم تطوير مركبات يوريا غير متجانسة الحلقات. النشاط الابادي لليوريا ضد الحشائش يرجع الي تثبيط تفاعل هيل في عملية النقل لالكترون البناء الضوئي ومن ثم توصل البحاث الي

الاستنتاج بانها قد تقتل النباتات من خلال التداخل مع البناء الضوئي والتي تقلل من تغذية النبات (التجويع) وهناك عامل مساعد يتمثل في التلف غير العكسي الذي تسببة لعملية البناء الضوئي مما يؤدي الي نقص دائم في انتاج الغذاء. يسهل امتصاص اليوريا من الارض بواسطة جذور النباتات وسرعان ما تنتقل الي السوق والاوراق في جهاز النتح. العديد من مشتقات اليوريا تم تطويرها مثل الاميدات الاحلالية والبروبانيل والسولان. مبيدات الحشائش الاميدية مثل اليوريا تحدث فاعليتها من خلال تثبيط تفاعل هيل.

❖ المركبات الحلقية غير المتجانسة **Heterocyclic compounds:**

العديد من المركبات الحلقية غير المتجانسة اظهرت فعل ابادي ضد الحشائش مثل الترايازينات والترايازولات والاندوسال ومشتقات البايبيريديوم. المركبات الحلقية غير المتجانسة تقتل النباتات .



عن طريق التداخل مع البناء الضوئي ومن الواضح انها علي غرار مبيدات حشائش اليوريا والاميدات فان الموقع الاولي للفعل يتمثل في تثبيط تفاعل هيل لنقل الالكترون الخاص بعملية البناء الضوئي. الترايازينات عبارة عن مثبطات قوية لتفاعل هيل في الكلوروبلاست المعزول. كل المبيدات التي تثبط تفاعل هيل تملك التركيب البنائي الشائع والذي فيه تكون X عبارة عن ذرة تحمل زوج من الالكترونات (قد تكون نتروجين او اكسجين) ومن الممكن ان تمثل هذه المجموعة الموضع المحدث للسمية toxophore في مبيدات الحشائش ويكون مسئولا عن ارتباطها بالانزيم الحيوي المشترك في تفاعل هيل ومن ثم يمنع التحلل الضوئي للماء ويحرم النبات من امداد نفسه بالطاقة الذاتية.

❖ المركبات الفوسفورية العضوية:

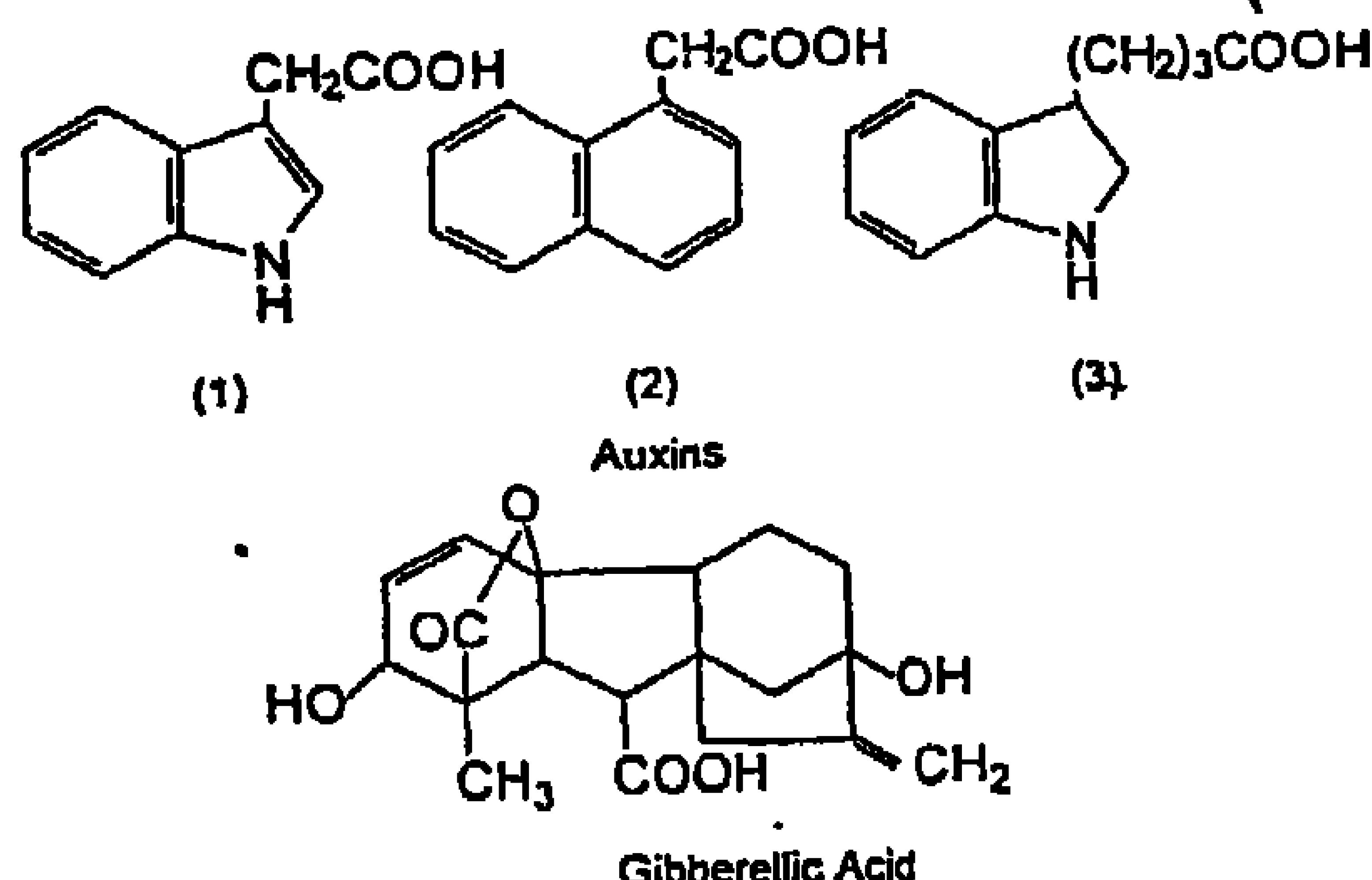
معروف عن هذه المركبات الفوسفورية العضوية فعلها كمبيدات حشرية جهازية وحديثا تم الكشف عن انها ذات اهمية كبيرة كمبيدات حشائش. في الوقت الحالي اصبحت هذه المجموعة محط انظار واهتمام البحاث في مجال المبيدات. المجاميع الكبري اظهرت صفات ابادية ضد الحشائش ومن اهمها الفوسفورو ثيولات والفوسفورو اميدات والفوسفونات (ETO ١٩٧٤).

- الفوسفورو ثيولات: مركب Bensulide مبيد حشائش قبل وبعد الانبثاق مع ثبات طويل من ٤ وحتي ١٢ شهر في حقول الكرنب والخس والقطن. المبيد له سمية منخفضة علي الثدييات (ج ق.ه عن طريق الفم علي الجرذان = ٧٧٠ مللجم/كجم) وقد ترجع قدرته في قتل الحشائش بسبب تثبيط انقسام الخلايا في القمة النامية للجذور.
- الفوسفورو اميدات: تستخدم مركبات DMPA او Zytron كمثبطات للانبات او في مكافحة النجيليات في المساحات الخضراء.
- الفوسفونات: يعمل الجليفوسات كمبيد حشائش واسع الانتشاء ينتقل داخل النباتات وتستخدم بعد الانبثاق لمكافحة العديد من الحشائش الحولية والمعمرة قبل زراعة الحبوب.

❖ **منظمات النمو النباتية Plant gtowth regulators:**

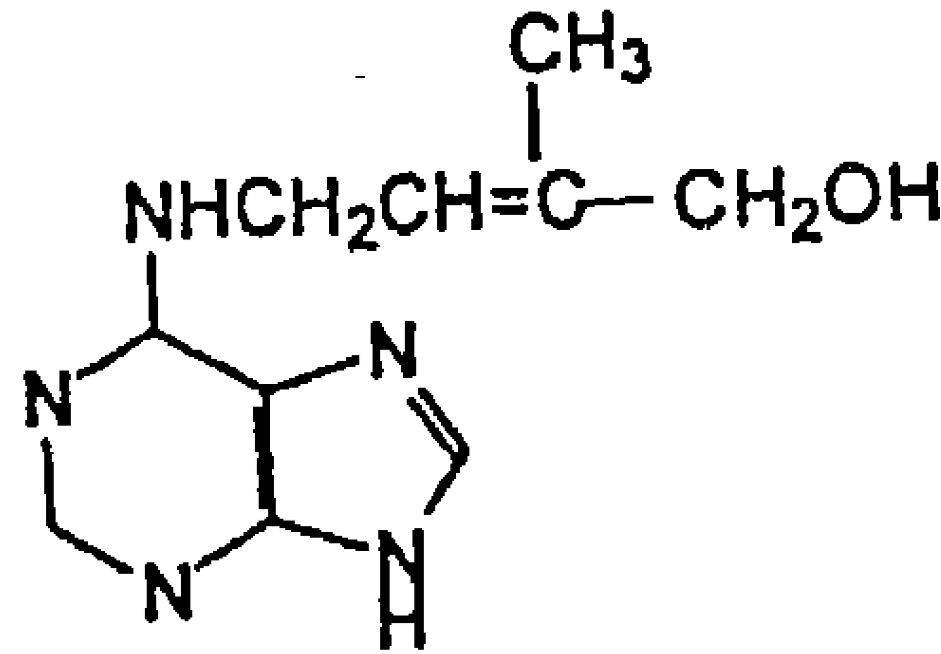
في النباتات الراقية تمثل السيطرة علي النمو والتطور مشكلة متزايدة حيث تعتمد علي وجود العديد من الهورومونات الكيميائية المنظمة للنمو. يفترض ان الايثيلين والاسيتيلين يحفزا الازهار في الاناناس بينما الاندول اسيتيك اسيد (IAA) اظهر تحفيز للنمو في بعض الانسجة النباتية مثل الجذور. لقد تم عزل IAA من عدد من النباتات وبالتدريج اصبح واضحا ان كل التغيرات الفسيولوجية في النباتات يسيطر عليها ويتحكم فيها الهورمونات. هذه الكيميائيات تتحكم في النمو وبداية الازهار وبداية ونهاية

السكون كما تنشط نمو الجذور (Audus ۱۹۷۲ ، Martin ۱۹۷۳ ، Kearney and Kaufmann ۱۹۷٥).



- **الاوكسينات:** الاندول اسيتيك اسيد (IAA) (1) ربما يحدث في كل الانسجة النباتية وهو يساعد في استطالة الخلايا في السوق ويساعد في عملية تكوين الجذور لقطع التقليم. كيفية احداث الفعل ليست مفهومة بشكل كامل الوضوح ويحتمل ان تتضمن فقد جدار الخلية لتسهيل كبر الخلية كما ترتبط بفعل مبيدات حشائش الفينوكسي اسيتيك. من الامثلة الاخري نافثيل اسيتيك اسيد (2) و ۳- اندوليك بيوتيريك اسيد (3).
- **الجبريللينات:** الجبريللينات لها تاثيرات مورفولوجية مختلفة تختلف من نبات الي نبات اخر حيث تعمل علي تنشيط انقسام الخلايا واستطالتها او كلاهما ومن المحتمل ان تعمل علي تحوير مستويات الاوكسين في الانسجة النباتية. يستخدم هذا الحامض لتحفيز الانبات في الشعير وانهاء سكون تقاوي البطاطس. لقد تم عزل حامض الجبريلليك من الفطر Gibberella Fujikuroi ومنذ ذلك الوقت تم عزل اكثر من ۳۰ مركب جبريلليني ذات نشاط متماثل. لا تؤثر هذه المركبات علي نمو الجذور ولكنها تؤثر علي سكون البراعم والتقاوي.
- **السيتوكينينات:** السيتوكينيات تتحكم في الانقسام الخلوي وتحدث تاثير علي التشكيل وبداية التجذير والبراعم. معظم السيتوكينونات عبارة عن مشتقات ادينين. هذه

المركبات تطيل من فترة تخزين الخضراوات الطازجة وزهور القطف وعش الغراب.

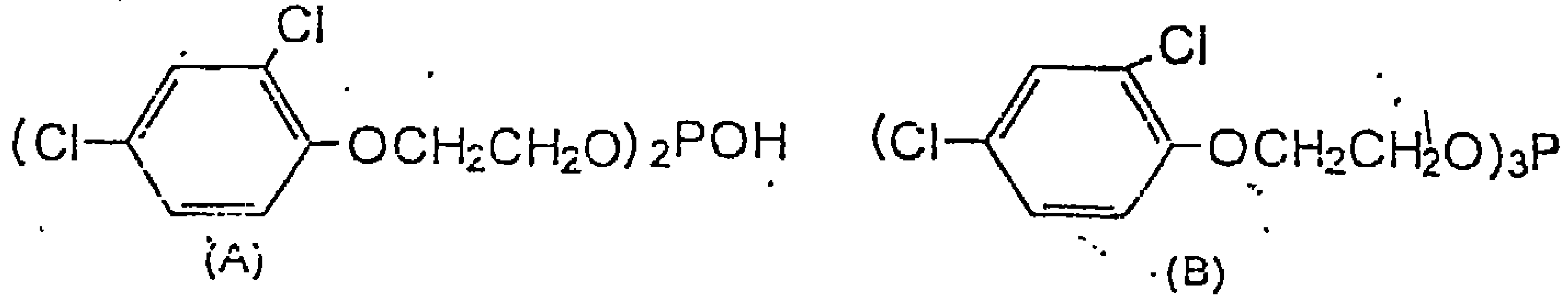


Natural cytokinin: Zeatin

كيفية احداث الفعل لهذه المركبات غير معروفة علي وجه اليقين ولكن يبدو انها تعمل من خلال دخولها في الاحماض النووية الخلوية.

❖ **المثبطات Inhibitors**: مثبط نمو القطن المسمي حامض الابسيسك يحدث في اوراق القرفة والنباتات الاخري. هذا المركب يحفز السكون في القطن واوراق البتولا وتويج الخوخ كما يقلل من انبات عقل الورد. يعمل عدد من مبيدات الحشائش المخلقة عن طريق تحوير النمو النباتي مثل الفينوكسي الكان ومبيدات مشتقات حامض الكربوكسيليك والبنزويك. من الامثلة الاخري الماليك هيدرازيد (MH) والتي تستخدم كمادة تحدث التقزم لتقليل معدل النجيل وغيرها من الحشائش الاخري علي الحواف كما يعضد نمو الجذور واعضاء الامتصاص علي الدخان. يعمل مركب (MH) علي تثبيط الانقسام الخلوي في الانسجة النشطة النامية للنباتات المعاملة ولكنها لا تؤثر علي الخلايا. المركب مشابة لليوراسيل وهو واحد من قواعد البيريميدين في الحامض النووي "الرنا RNA". لذلك اقترح ان التاثير علي الانقسام الميتوزي قد يحدث من غرس MH في جزئ الرنا. من الامثلة المخلقة الاخري كلورميكوات والدامينوزيد. لقد استخدام الكلورميكوات تجاريا لاختزال ارتفاع الجبوب لمنع علو المحصول بدرجة غير عادية تحت الوزن الزائد له. يستخدم الدامينوزيد في مكافحة نمو اشجار الفاكهة وشكل وارتفاع الزهور. من الامثلة الاخري لمؤخرات النمو النباتي مركب انسيميدول ancymidol. يقلل المركب من استطالة العقد وهو فعال علي مدي واسع من الانواع النباتية من خلال التطبيق علي التربة والمجموع الخضري. بعض المركبات

الفوسفورية العضوية تنظم النمو النباتي ومنها الفوسفين الذي يحدث الفاعلية من خلال تثبيط التخليق الحيوي لحامض الجبريلليك كما انه يفيد كمادة لاحداث التقزم.



مركبات داي وتراي فينوكسي فوسفيت (A ، B) مبيدات حشائش اختيارية ضد الحشائش عريضة. الاوراق في حقول الحبوب بسبب التحلل المائي التاكسدي في الداخل الي ٤,٢- مما يطيل من الفعل الباقي لمبيد الحشائش (ETO ١٩٧٤).

❖ **المبيدات الفطرية Fungicides:** الفكرة التي تنادي بامكانية علاج الامراض الفطرية عن طريق استخدام بعض الكيميائيات علي المجموع الخضري او الجذور للنبات المصاب قد برزت للعاملين في الكيمياء الزراعية مع بداية القرن التاسع عشر ومنذ ذلك الوقت وجدت المبيدات الفطرية استخدامات واسعة في حماية التقاوي من التحلل والاوراق من اللفحة والسيقان من التقرحات والفواكة من التبقع والجرب. المبيدات الفطرية الواقية الخارجية تستخدم لحفظ الخشب والمنسوجات من التحلل والتلف. غالبية المبيدات الفطرية المستخدمة في الوقت الحالي تنتمي الي القسم المعروف بالواقيات او المبيدات الفطرية السطحية. عادة تستخدم هذه المبيدات علي المجموع الخضري كمساحيق تعفير او بالرش (Woods ١٩٧٤ ، Hartley ١٩٦٩). هذه المواد لا تنفذ من كيوتيكل النبات كما لا تنتقل داخل النبات. المبيدات الفطرية الواقية الاولي كانت مواد غير عضوية مثل الكبريت والكبريت الجيري ومركبات النحاس والزئبق.

المبيدات الفطرية العضوية النقية بدأت باكتشاف النشاط الابادي علي الفطريات للداثيوكرباماات في مكافحة الامراض النباتية (Cremyn ١٩٦٣ ، Metcalf ١٩٧١). من الامثلة لهذه المركبات الفيرلم والزيرلم والنابام والزينيب والمانيب. من اكثر

المبيدات الفطرية التي استخدمت علي نطاق واسع للوقاية هي الزينيب والماينب لانها ذات سمية منخفضة علي الثدييات وقد استخدمت في مكافحة الفطريات الممرضة النباتية مثل البياض الزغبي واللفحة في البطاطس والطماطم. مركبات الدايثيوكاربامات مثل الثيرام والزيرام تحدث تاثيرها علي الفطريات Fungitoxicity عن طريق قدرتها علي الارتباط المخلبي مع بعض الايونات خاصة النحاس. يستخدم الثيرام عن طريق التفاعل بين ثاني كبريتيد الكربون والدايمثيل امين في وجود الصودا الكاوية المائية للحصول علي صوديوم دايمثيل دايثيوكاربامات التي يتاكسد بالتبعية بواسطة الهواء وفوق اكسيد الايدروجين والكلورين او الايودين الي الثيرام.

المبيدات الفطرية الواقية من الاثيلين بيس دايثوكربامات يتحصل عليها بواسطة التفاعل بين الاثيلين داي امين مع ثاني كبريتيد الكربون في وجود ايدروكسيد الصوديوم. بعض المركبات المحتوية علي مجموعة ن-ترايكلوروميثيل ثيو لها فعل كافي ومن اكثر المركبات شيوعا الكابتان (ن-تراي كلورو ميثيل - ثيو) -٤ سيكلوهكسان - ٢,١- دايكربوكسي اميد. المركب فعال وثابت كمبيد فطري يستخدم علي المجموع الخضري ومن المشتقات التي طورت كمبيدات فطرية بالرش هو الفولبيت والدايفولاتون ذات فعالية كبيرة ضد لفحة البطاطس (ج.ق.ه عن طريق الفم علي الجرذان ١,٠٠٠ مللجم/كجم). غالبية الفينولات خاصة تلك التي تحتوي علي الكلورين سامة علي الكائنات الدقيقة كما كانت كفاءتها ضد البكتريا والفطريات معروفة منذ زمن طويل. لقد استخدم المركب بشكل عريض كمبيدات فطرية مثل زيت الكريوزوت التي تحتوي علي كريزول والذي يستخدم للحفاظ علي الاخشاب. الداينتروفينولات مبيدات افات عريضة الاستخدام ومنها DNOC (٤,٢- داتينترو- كريزول) كمبيد حشائش اختياري وكمبيد حشري. الداينوكاب و ٤- داينترو -٦- (٢- اوكتيل) فينيل كروتونات مبيد حشري غير جهازي ومبيد فطري ملامس كما انه فعال في مكافحة البياض الدقيقي علي العديد من المحاصيل البستانية. الفعل الابادي علي الفطريات لمختلف الفينولات يعتمد علي قدرتها للفسفرة التاكسدية غير الارتباطية

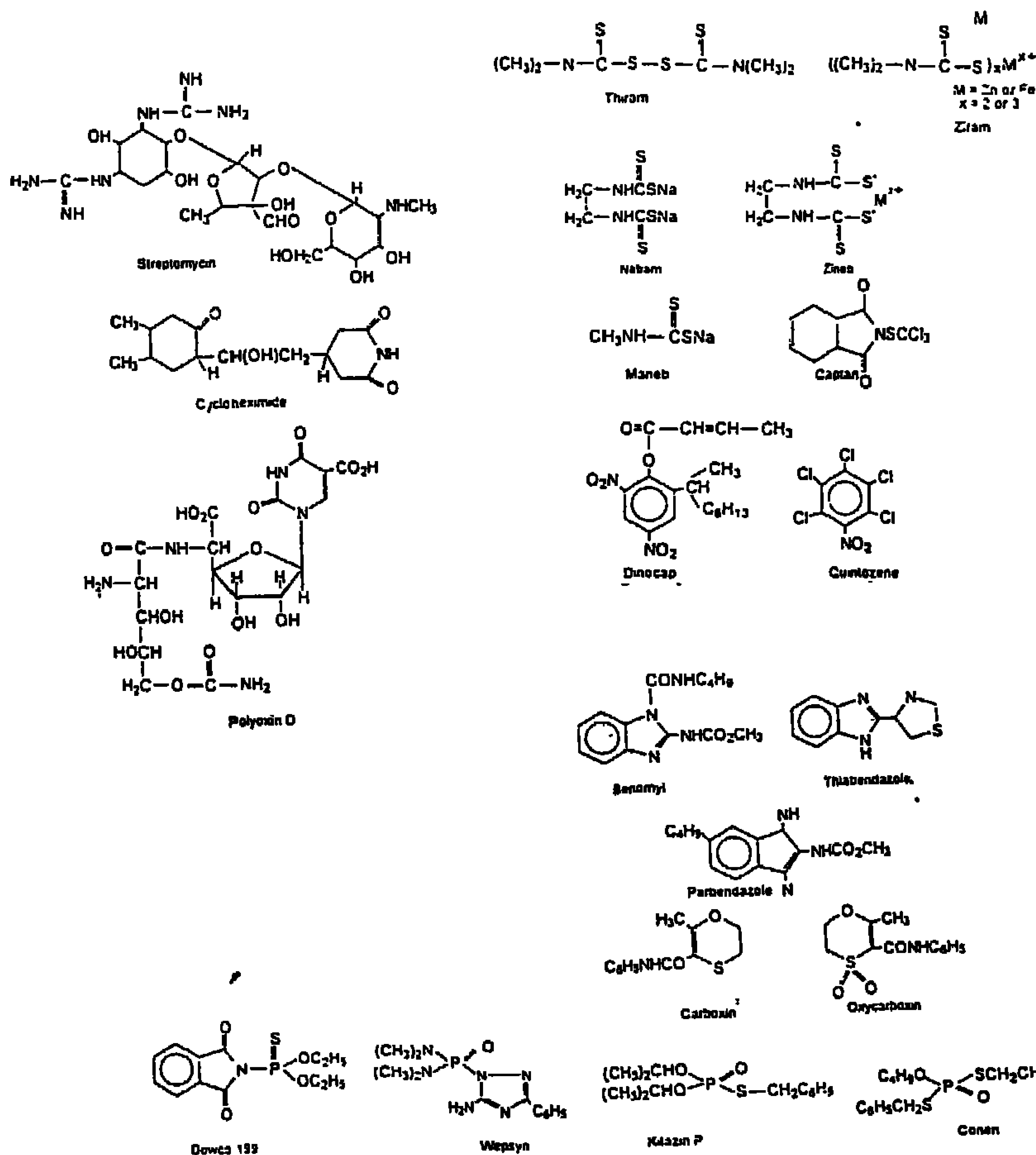
الازدواجية كما تمنع دخول الفوسفات غير العضوية في الادينوزين تراي فوسفات ATP دون التاثير علي نقل الالكترون. يحتمل ان يحدث هذا الفعل علي جدار خلية الميتوكوندريا ويسبب استمرار الخلية في التنفس ولكنها سرعان ما توقف ATP الضروري للنمو. نشاط وفاعلية الاسترات الفينولية تنتج من التحلل المائي في الداخل للداينتروفينول داخل خلايا الفطر وبقية الجزئ تعمل كوسط مشحون بشكل ملائم لتحقيق الدرجة المناسبة للذوبانية زيت/ماء بما يساعد علي نفاذ جراثيم الفطر.

علي نفس المنوال فان البنزينات الكلوربنية والمركبات المرتبطة بها مثل الاليسان (٢,٦-دايكلورو-٤-نيترو انيلين) يستخدم كمبيدات فطرية ضد بعض الفطريات التي تسبب تحلل الفاكهة عند الحصاد. يتحصل علي هذه المواد عن طريق الكلورة المباشرة للبارا-نيتروانيلين. من الامثلة الاخري النبتاكلورو نيتروبنزين (PCNB) والتي تسمي Quintozene والتي تستخدم كمبيد فطري ارضي ويحضر بواسطة الكلورة المخضرة والمساعدة بواسطة اليود للنيتوبنزين عند درجة ٦٠°م. لقد اظهر المركب سمية اختيارية علي الفطريات التي تملك جدر خلوية كيتينية وقد تحدث فعلها الابادي ضد الفطريات عن طريق التداخل مع تخليق الكيتين. المركبات ١و٢و٤و٥-تتراكلورو-٣-نيتروبنزين (TCNB) او Technazene ذات فائدة خاصة في مكافحة عفن البطاطس الفيوزاريومي كما يثبط خروج الاشطاء خلال التخزين.

❖ المبيدات الفطرية الجهازية والكيميائيات العلاجية Chemotherapeutants:

فكرة مكافحة الامراض النباتية عن طريق المعاملة الداخلية للنباتات ليست بالفكرة الجديدة ولكن في العقد الاخير فقط اصبحت المبيدات الفطرية الجهازية متوفرة في الاسواق بشكل تجاري. هذه المبيدات الفطرية (المبيدات بوجة عام) تستطيع النفاذ بشكل فعال الي الجهاز الوعائي في النباتات ومن ثم تحقق له الحماية من هجوم الفطريات المرضية او تحد من العدوي بدرجة معينة (Cremlyn ١٩٦٣). النشاط الجهازي المضاد للفطريات وجد وتاكد مع العديد من المركبات مثل السلفون اميدات والمضادات الحيوية فينوكسي الكان كربوكسيليك اسيد والثيوريا ... الخ. التوسع الكبير

في العلاج الجهازي لامراض الانسان بهذه الكيميائيات بني علي اساس اكتشاف الفعل المضاد للبكتريا لعفن البنسيليوم. السلفون اميدات مبيدات بكتيرية مخلقة هامة.



المبيدات الفطرية المخلقة الشائعة

من منطلق خصائصها المضادة للفطريات وفعلها الجهازي. بالرغم من ان سلوك هذه المواد يختلف من نبات الي نبات اخر فانها تستخدم اساسا ضد امراض الصدأ في الحبوب. من العيوب الكبري لهذه السلفون اميدات انها توقف النمو الخضري للفطريات بصفة مؤقتة بحيث تعاود الهيفات النمو مرة اخري عند ازالة المركب من الوسط

ويطلق علي هذه الظاهرة Fungistatic اكثر منها ذات تاثير ابادي علي الفطريات. المضادات الحيوية عبارة عن كيميائيات تنتج بواسطة الكائنات الحية وهي ذات تاثير ابادي علي الفطريات. المضادات الحيوية عبارة عن كيميائيات تنتج بواسطة الكائنات الحية وهي ذات اختيارية سمية علي الكائنات الاخري. المضادات الحيوية الاولي التي اختيرت ضد الفطريات المرضية كانت تلك التي استخدمت في العلاج الكيميائي للانسان مثل الاستربتومايسين الذي استخدم في مكافحة الممرضات البكتيرية للنباتات وكانت ذات فاعلية خاصة ضد الامراض البكتيرية للفواكة المخزنة. المبيدات من مشتقات السيكلو هكساميد سامة ضد العديد من مصادر العدوي. مركبات البينوميل والثيانبدازول مبيدات فطرية واسعة الانتشار ضد العديد من الفطريات المرضية. السمية علي الفطريات Fungitoxicity ترتبط بشكل واضح مع نواه البنزميدازول. الباربيندازول من هذه المجموعة تم تسجيلة علي انه مبيد سام للفطريات. الاوكساتينات Oxathins مجموعة اخري من المركبات الحلقية غير المتجانسة ذات الفعل الجهازي الابادي علي الفطريات من تسم Basidiomycetes والتي تشمل فطريات خطيرة مثل تلك التي تسبب امراض الصدأ والتضخم في الحبوب. من امثلة الاوكساثينات الكاربوكسين او الفيتافاكس والاوكسي كاربوكسين والبلانتفاكس. المركبات الفوسفورية العضوية كان في معظمها ذات فعل ابادي قوي ضد الحشرات العديدة من المركبات الجهازية التي تحتوي علي خلائط مختلفة من النظم الحلقية غير المتجانسة والشقوق الفوسفورية والتي تم تخليقها وتقييمها كمبيدات فطرية مثل الكيتازين P والكونين والداوكو والويبسين.

REFERENCES

1) Audus, L.J. (1972). Plant growth substances: Chemistry and physiology. 3rd edn., Vil 1, Hill . London.
2) Cremlyn, R. J. W. (1963). Internationut Pesf Control., 5: 10.
3) Elo, M. (1974). Or^anophosphoru.'! Pesticides: O/^'u/uc and biological chemistry. CRC press, Cleveland. Ohio. USA.
4) Fest, C., Schmidt, K.J, (1973). The chemistry of oranophosphorus pesticides. Springer- Verlag, Berlin.
5) Fryer, J. D. and Evans, S. A. Eds. (1968). Weed control handbook. 5th Edn.. Blackwell. Oxford.
6) Green, N.. Beroza, M. and Halls. S. A. (1960).Adv. Pest Control Res.,3: 129.
7) Hartley, G. S. and Wcst.T. F. (1969). Chemical for pest control. Pergamon Prc&s. Oxford.
8) Keamey, P. C. and Kaufmann, D.D, (1975). Herbicides chemistry, degradation and mode a/action. 2nd Edn. Vol. ltDckkcr, New York.
9) March, T.. Fukuto, R. P., Metcalf. R. L. and Maxon. M. G. T (1956). Econ. Enionwi 49: 147.
10) Martin, H. (1973). The scientific principles a/crop protection. 6lh Edn., Arnold, London.
11) Martin. H. and V/onhing, C. R. Eds. (1974). Pesticides Mannuai. 4lh Edn.. Brilish Crop Protection Council.
12) Metacalf, R. L. (1971). CheinisLry and biology of pesticides In : Pesticides in she Environment. Dekker. New York, 1.
13) Pest control, "Biochemical, physical and selected chemical methods. "Academic Press, New York, 1967.
14) Roller and Bjercke.J, S. (1965). Life Sciences.4: 1617. i
15) Ruscoe, C- N. F. (1975). Proc. 8sh Brit. Insectic. andfun^i Conf., Brighion. 3: 927.
16) Salisbury, E. (1961). Weeds and aliens. The New Naturalist. No. 43, Collins, London.
17) Shorey, H. H., Gaston, L. K. and Jefferson. R. N. (1968). Adv. Pcsl Control Res., 8: 57.
18) Wain, R. L. (1958). Adv. Pest Control Res., 2: 263.
19) Woods, A. (1974). Pest control: A survey. Mc.Graw Hill. London: 93.

الفصل الثاني

مدخل عن الخلفية العلمية والتاريخية التي ادت للحصول علي وتخليق اهم المبيدات الحشرية العضوية

من الصعوبة بمكان حصر عدد المركبات التي خلقت واختبرت ، وتلك التي اثبتت كفاءتها في مجال مكافحة الافات منذ الاربعينات حتي الان وهي بمئات الالاف. يمكن القول بان النسبة بين المركبات ذات الاستخدامات المتعددة ، وتلك المحدودة او المقيدة الاستخدام تتراوح بين ١ : ١٠٠ ، وتجدر الاشارة الي ان محاولة ايجاد العلاقة بين التركيب الكيميائي، والفاعلية لعدد من المركبات من نفس المجموعة او من مجموعات مختلفة من اصعب دراسات هذا المجال لارتباطها بالعديد من العوامل، خاصة طريقة المعاملة، ونوع الافات تحت الاختبار، وكيفية احداث التاثير، وصعوبة تمثيل النتائج المتحصل عليها من تجارب التقييم. لقد امكن توضيح بعض التصورات العامة عن علاقة التركيب الكيميائي بالسمية علي الحشرات ، ويمكن ايجازها في عدة نقاط محددة، وذلك علي الرغم من تناول هذا الموضوع في باب مستقل بهذا الكتاب مع اساسيات علم الكيمياء العضوية عصب الحصول علي مركبات جديدة، الا ان الاشارة المختصرة له هنا تبدو ضرورية للالمام بالموضوع الذي يتناوله هذا المقام، وهي كما يلي:

١- ثبت ان احسن المبيدات تاثيرا بالملامسة هي تلك التي يتراوح وزنها الجزيئي من ٣٠٠ - ٤٠٠ كما في البيرثرينات، والروتينون، وال د . د . ت، والتوكسافين، والكلوردين، واللندين وغيرها.

٢- ان اكثر المبيدات فعالية تلك التي تحتوي علي حلقة او حلقتين من ذرات الكربون باستثناء مركب الروتينون وما يعرف بالمركبات الحلقية غير المتجانسة.

٣- بعض الاستبدالات تزيد من سمية الجزئ الاصلي، كما في الهالوجينات، وخاصة الكلور في حالات ال د . د . ت، واللندين،

والكلوردين، والالدرين، والتوكسافين وغيرها. وحدث نفس التاثير في حالة مجموعة ك كب ن (SCN) مع مركبات الليثين، والسانيت، ومجموعة النيترو (NO_2) كما في مركبات DNOC، والباراثيون، ومجموعة النتريل، او السيانيد كما في مركبات HCN، والاسيتونيتريل.

٤- من بين ١٠٥٤ مركب كلوريني .. اثبتت الاختبارات ٨٧,٣% من المشتقات احادية الكلور ذات كفاءة ابادية ضد الحشرات، وكلما زاد محتوي الكلور، زادت النسبة حتي ٩٥,٥% (خماسية الكلور. كذلك ادت زيادة كلورة السلسلة الجانبية للايثان في مركب ال د . د. ت ومشتقاته الي زيادة السمية، وفسر ذلك علي اساس ان كلورة الجزئ تزيد من كثافته، مما يؤدي الي صعوبة ازالته من علي السطح المستهدف. علي النقيض من ذلك .. ادت كلورة مركز الايثان في مركب البارا – بارا – دايكلوروفينيل ايثان الي نقص الفعل الابادي علي الاكاروسات. لقد اتفق علي ان الفعل السام لمركبات الكلورين وغيرها من الهالوجينات يتوقف علي مدي حساسيتها لعملية فقد كلوريد الايدروجين، او أي حمض هالوجيني في عملية dehydrochlorination.

٥- ثبت ان بعض الاحلالات تؤدي الي نقص السمية عن طريق الملامسة، كما يحدث في المجموعات القطبية الحامضية للكربوكسيل (- ك ١١ يد)، وكذلك الايدروكسيل الفينولي (- ايد)، حيث اتضح ان القطبية الزائدة تمنع دخول المركبات خلال كيوتيكل الحشرة، ولكنها ترتبط علي الجليد بالتفاعلات الكيميائية. مركب د . د . ت من احسن المبيدات بالملامسة وهو عديم القطبية

٦- ثبتايضا ان مجموعة الامينو والاميدوذات القطبية العالية تقلل من فرص المركبات علي احداث الفعل السام. علي النقيض من ذلك .. وجد ان بعض الاحلالات يزيد من التاثير السام الملامس عن طريق زيادة ذوبانها في الدهون، مثل: مجاميع الميثوكسي، والميثايل، ومشتقات الايثيلين، والكلوروفورم، وحلقات البنزوبيران. العلاقة بين طول السلسلة (احلالات

الالكيل)، والفعل الملامس للمبيدات تعتبر من التساؤلات المثارة في هذا الصدد. لقد ثبت ان حجم نواة الجزئ هو العامل المؤثر في هذا، فاذا كان حجم النواة صغيرا اصبح طول الالكيل المناسب ١٢ ذرة كربون، واذا كان الحجم متوسطا، اصبح طول الالكيل من ٥ الي ٨ ذرات كربون، واذا كان الحجم كبيرا، اصبح الطول المناسب للالكيل من ذرة الي ذرتين كربون. اما بالنسبة للمدخنات وحتي مع النواة الصغيرة يكون طول الالكيل صغيرا كذلك.

٧- ثبت ان عدم التشبع في السلسلة الجانبية الاليفاتية يزيد من السمية، كما في الايدروكربونات الاليفاتية والاحماض الدهنية، والسلاسل الجانبية للبيرثرينات، والروتينون، والببرين. كما اتضح انه في حالة ارتباط المجموعة السامة بحلقة البنزين، تزداد السمية بادخال المجاميع الاحلالية في الوضع (بارا)، كما في مشتقات ال د . د . ت، ويماثل التركيب الجزيئي للعديد من المبيدات الحشرية ما يوجد في المبيدات البكتيرية والفطرية في احتواتها علي مجموعة الكربونيل (ك = أ)، مرتبطة برابطة زوجية ايثيلية، مما يؤدي الي حدوث تناسق تركيبي، كما في المركبات الحلقية، مثل: البيرثرينات. ويحتوي الكثير من المبيدات الحشرية الفعالة علي روابط الايثير (– أ –)، ويوجد هذا ايضا في المادة المنشطة البيرونيل بيوتوكسيد.

مما سبق .. يتضح مدي صعوبة ايجاد العلاقة بين التركيب الجزيئي والفعل الابادي ضد الحشرات، نظرا لتواجد عوامل متعددة، مثل: نفاذية الجليد (في حالة المبيدات الملامسة)، وعامل الادمصاص (في حالة المدخنات). ويفضل اعتبار ان المجاميع المختلفة من المركبات ذات تاثيرات فسيولوجية وبيوكيميائية مختلفة. تعمل بعض السموم العشبية، مثل: الفوسفات العضوي، والكلوريدات علي تثبيط انزيم الكولين استريز الهام للتوصيل العصبي الحسي. وعلي النقيض .. فهناك بعض السموم العصبية الاخري غير القادرة علي تثبيط الكولين استريز ، مثل ال د . د . ت، والنيكوتين، والثيوسيانات. وتثبط بعض المدخنات مثل بروميد الميثايل انزيم الديهيدروجينيز عن طريق مهاجمة (ك يد) في هذه الانزيمات، ويثبط البعض الاخر، مثل: كبريتيد

الايدروجين، وسيانيد الايدروجين السيتوكروم اكسيديز، وذلك بالارتباط بمجموعة الحديد علي سطح الانزيم. وقد وجد كذلك ان بعض السموم المحتوية علي التركيب ك = ك – ك = أ تعمل علي مجاميع (كب يد) علي الديهيدروجينيز.

قد اثبتت العديد من الدراسات ان شكل الجزئ يلعب دورا مهما في تحديد الفاعلية، فالجزئ الذي علي شكل المظلة كما في ال د . د . ت قادر علي ايقاف عمل المستقبلات بدرجة تفوق الجزئ غير المتماثل، حتي بالنسبة لاقوي المبيدات الحشرية ذات التركيب غير المتماثل، مثل: الالدرين، والديلدرين، والكلوردين، والتوكسافين، والبيرثرين، والروتينون، والنيكوتين. لقد اتفق علي انه كلما كان التغيير في الجزئ صغيرا، كانت فرصة زيادة التاثيرات السامة كبيرة. ولا يمكن، حتي الان، التكهن بما يمكن ان تكون عليه كفاءة الجزئ في الاستبدالات، او الاحلالات، او التشبع، او اعادة التنسيق، ولم يزل هذا الموضوع في حاجة ماسة لمزيد من الدراسات.

بعض الاستنتاجات عن العلاقة الكمية بين التركيب والفاعلية في المبيدات

Quantitiative structure – Activity relationship (QSAR)

(أ) الايدروكربونات الاليفاتية: تتميز المركبات المشبعة بقلة سميتها، حيث تحدث التاثيرات السامة عن طريق الخواص الطبيعية. ثبت وجود فعل مدخن في افراد السلسلة ذات الطول المتوسط، وتزداد الفاعلية في سلاسل البنتان، والهكسان، والهبتان وتقل مرة اخري في الاوكتان. ولا تظهر الافراد الاولي تاثيرات بالملامسة لشدة تطايرها. وعلي النقيض .. نجد ان الايدروكربونات غير المشبعة شديدة السمية. والمركبات الاليفاتية ذات سمية تبلغ ١,٥ مرة اكثر من المركبات النافثينية.

(ب) الكحولات الاليفاتية: لا تعتبر الكحولات كمجموعة مبيدات حشرية قوية ، الا انها قادرة علي احداث التخدير الذي قد يصل الي الموت ، وكلما زاد الوزن الجزيئي ، زادت السمية. ويرجع هذا لزيادة درجة الذوبان في الدهون ، وزيادة معامل التوزيع

بين الماء والدهن، مما يساعد علي دخول المركب للعصب من خلال الغلاف الليبويدي، ثم يخدر الكائن الحي.

(جـ) الاحماض الدهنية: اثبتت الدراسات انه كلما نقص طول السلاسل للاحماض الدهنية، زادت الفاعلية بالملامسة نتيجة لزيادة النشاط السطحي للحامض الدهني. ولا يحدث ذلك مع جميع الحشرات، اذ حدث العكس تماما مع يرقات الفورميا او الكاليفورا. هناك حد اقصي لطول الجزئ وهو ك١ – ك١٢، ولا يرتبط الحد الاقل من ذلك بزيادة السمية. يعتبر حامض الاولييك غير المشبع اكثر كفاءة من حامض الاسيتاريك المشبع.

(د) السلاسل الجانبية الالكيلية: نظرا لاحتواء معظم المبيدات الحشرية علي مجموعات الالكيل، بعضها طويل كما في الصابون والثيوسيانات، او قصير كما في ال DNOC والمدخنات العضوية، كان من الاهمية بمكان معرفة العلاقة بين السمية وطول هذه السلاسل الجانبية. ففي مركبات ٢ : ٤ – داي نيتروفينول، وجد ان المركب المحتوي علي مجموعة الميثايل هو DNOC، وهو مبيد حشري قوي. وتزداد سمية سلسلة المركبات بزيادة طول مجموعة الالكيل حتي تصل الي الحد الاقصي مع الهكسيل، والهبتيل، اذ تزداد سميتها بمقدار ١٢ مرة اكثر من DNOC.

(هـ) السمية ونقطة غليان المدخنات: ثبتت مصاحبة القيم القليلة من التركيزات المتوسطة مع المركبات قليلة التطاير، بينما تكون التركيزات اعلي مع المركبات الاكثر تطايرا، (ملليجرام من الغاز المتطاير/لتر هواء). كما اتضح وجود علاقة عامة بين الفعل المدخن، ونقطة الغليان. وتشذ هذه العلاقة مع المركبات التي تزيد نقطة غليانها عن ٢٠٠°م. ومن جهة اخري .. فان المركبات الاعلي من ٢٤٠°م كنقطة غليان، تواجه نقصا شديدا في السمية، وذلك لان جزءا كبيرا من المدخن يفقد عن طريق الادمصاص علي جدران العبوات، او قد يعزي السبب الي فشل المركب في التطاير. ولتلافي هذا الوضع لابد من وضع المركب في العبوات بتركيزات اعلي من حالة تشبع الهواء الموجود في العبوة. وهذا ما يحدث مع اللندين والكلوردين، حيث يظهران تاثيرا قاتلا عن طريق الابخرة المنطلقة من التركيزات العالية. وكقاعدة عامة ... يمكن القول

بان السمية تزداد بمقدار ١٠ مرات ، كلما ارتفعت نقطة الغليان بمقدار ٧٠ درجة. وعلي العكس من ذلك يقل الضغط البخاري بمقدار عشرة امثال مع كل زيادة في نقطة الغليان مقدارها ٥٠°م. ومن ثم تزداد السمية عشرة امثال مع كل زيادة مقدارها ٧٥°م في نقطة الغليان. ويعني هذا انه كلما تزايد تطاير المركب قلت سميته علي الحشرات. كما استنتج ان السمية ونقطة الغليان ترتفعان بزيادة الوزن الجزيئي. من المحتمل ان تزداد سمية المدخن القليل التطاير بزيادة كفاءتها الادمصاصية ، فخلال فترة التعريض يحدث ادمصاص للابخرة علي جدران القصبات الهوائية والجليد الخارجي. ومن ثم تدمص بداخل الانسجة. ويطلق علي هذه العملية اسم الامتصاص Sorption.

(و) **الايدروكربونات الاليفاتية الهالوجينية:** يؤدي احلال ذرات هالوجينية في الايدروكربونات الاليفاتية الي انتاج مدخنات فعالة ضد الحشرات، مثل: بروميد الميثايل، والايثيلين داي كلوريد، ومخلوط DD، وتزداد السمية في المشتقات احادية الهالوجينات للميثان تبعا للسلسلة: كلور، بروم، يود، ويتمشي هذا مع نقطة الغليان. وكلما زاد الوزن الجزيئي لهذه المركبات، زادت السمية. باستثناء مركب التراي كلوروايثيلين نجد ان المركبات غير المشبعة تظهر سمية اعلي من المركبات المشبعة. ولم يثبت للان وجود علاقة منتظمة بين السمية ودرجة الهالوجينية، حيث تلعب الديناميكا الحرارية للمركب دورا في تحديد درجة تطايره، وفعاليته الابادية. لقد اتضح من دراسات قيم الديناميكا الحرارية، وعلاقتها بالسمية في مركبات هاليدات الالكيل ضد احدي حشرات الحبوب المخزونة ان مجموعة الميثايل ترتبط بارتفاع درجة السمية والفاعلية. ويمكن ترتيب درجة السمية تنازليا، كما يلي:

اليود – البروم – الكلور. ويتمشي هذا مع ثبات سرعة التفاعل الكيميائي لكل مركب.

(ز) **مركبات النيتروالكيل:** تؤدي عملية النترتة للبارافينات البسيطة الي انتاج النيتروالكان الفعالة كمدخنات. وتزداد السمية بزيادة الوزن الجزيئي، وزيادة ادخال الهالوجينات في النيتروالكان تزيد من الفعل المدخن والسمية. ولقد ثبت انه بينما يكون

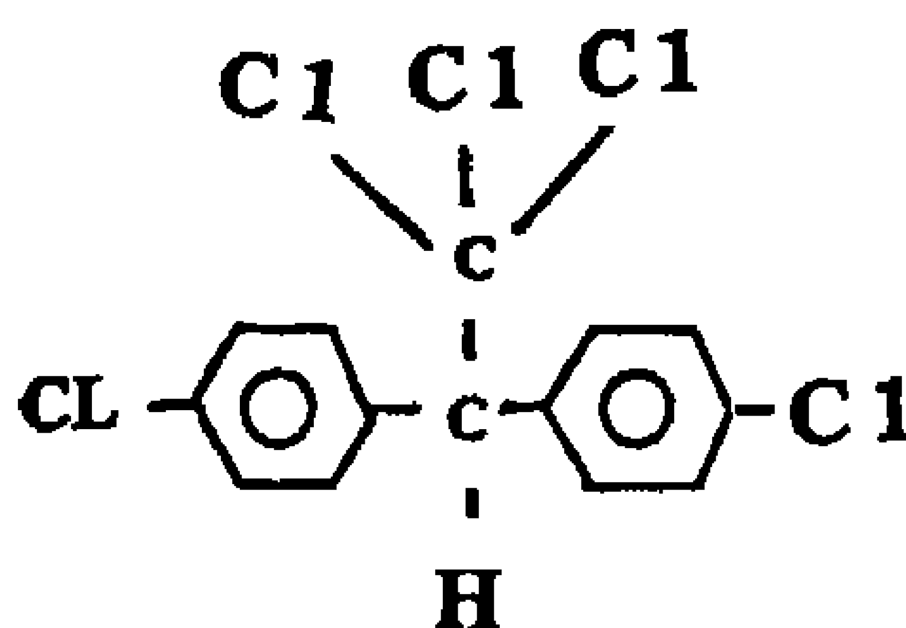
الكلوروبكرين متوسط السمية ضد الحشرة القشرية الحمراء، يكون البروموبكرين قليل السمية علي هذه الافة.

أولا: تطور تخليق مركبات الكلور العضوية كمبيدات تكافح الافات

١- مركب د. د. ت ومشتقاته: فاتحة المبيدات العضوية المخلقة

بالصدفة البحتة تمكن زيدلر Zidler الالماني عام ١٨٧٤ من تحضير مركب ال (د. د. ت)، وإليه يرجع الفضل في اكتشاف وتحضير مركبات اخري ذات فعالية بيولوجية. قام هذا الباحث بعد ذلك بتسجيل خواص المركب الطبيعية والكيميائية، دون ان يعلم شيئا عن اهمية اكتشافه في مجال مكافحة الافات. في معامل شركة جايجي السويسرية الف الباحث مولر Muller عام ١٩٣٩ الحظ في الكشف عن فاعلية ال (د. د. ت) علي الحشرات، وانشئ اول مصنع لتحضير هذا المركب في الولايات المتحدة الامريكية عام ١٩٤٣ بعد ثبوت فعاليته ضد العديد من الافات. وظل ال (د. د. ت) حكرا علي الحلفاء حتي انتهاء الحرب العالمية الثانية، حيث دخل علي نطاق واسع في الاستخدامات المدنية، خاصة في مكافحة الافات التي لها علاقة بالصحة العامة، مثل: الذباب، والبعوض، والقمل. وذلك لقلة الضرر الناجم عنه اذا ما اتخذت الاحتياطات اللازمة عند التطبيق من جهة، وقلة المصادر الطبيعية المحتوية علي مواد سامة ضد الحشرات، مثل: البيرثروم، والروتينون من جهة اخري. لقد كان هذا الامان المزيف راجعا الي عدم دقة وتقدم وسائل الكشف عن التاثيرات السرطانية والطفرية بهذه السموم وعندما تقدمت هذه الوسائل وتاكدت خطورة مركب ددت واقرانة تم ايقافها جميعا.

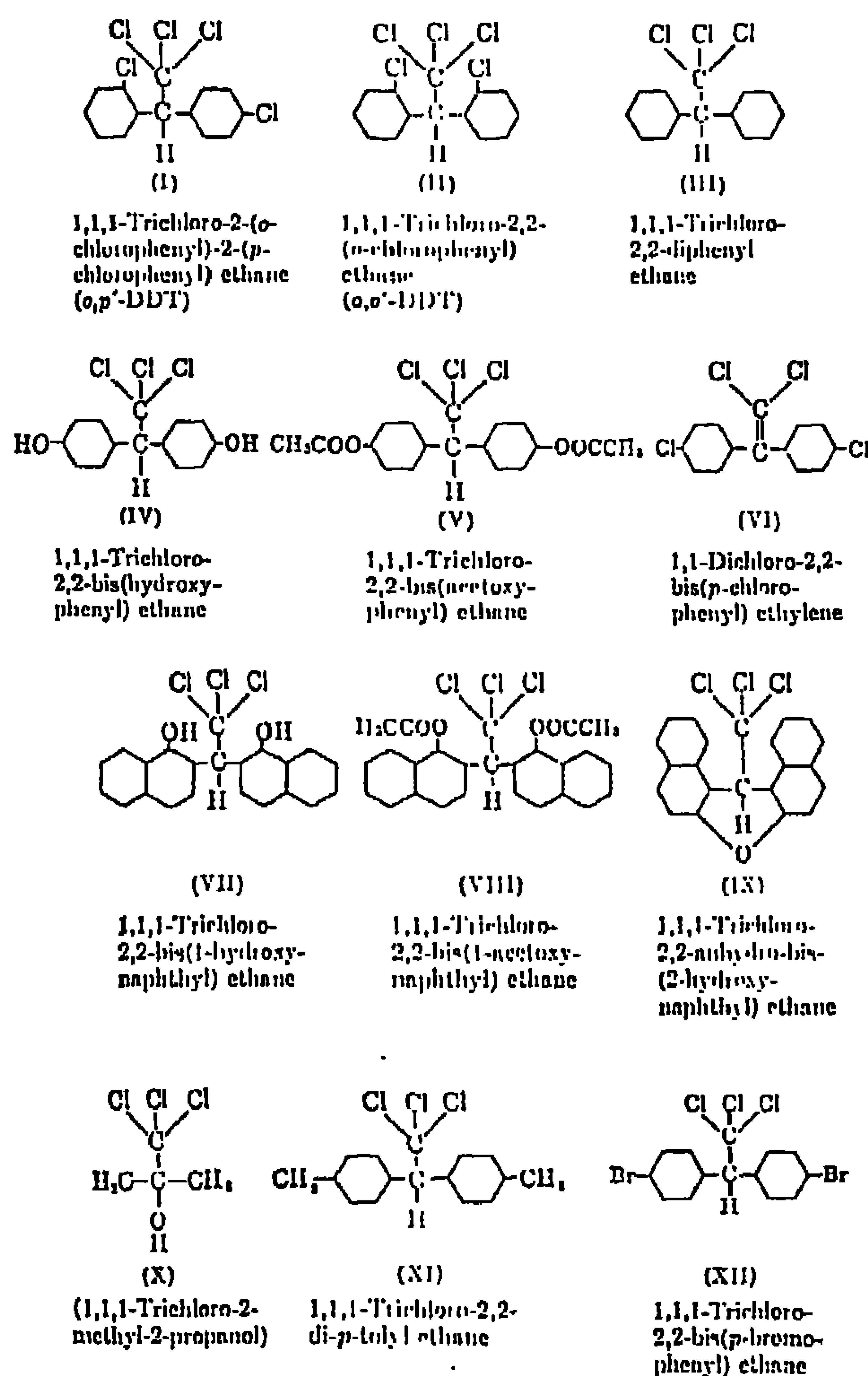
هذا هو تركيب الددت المبيد المعجزة كما اطلق عليه.



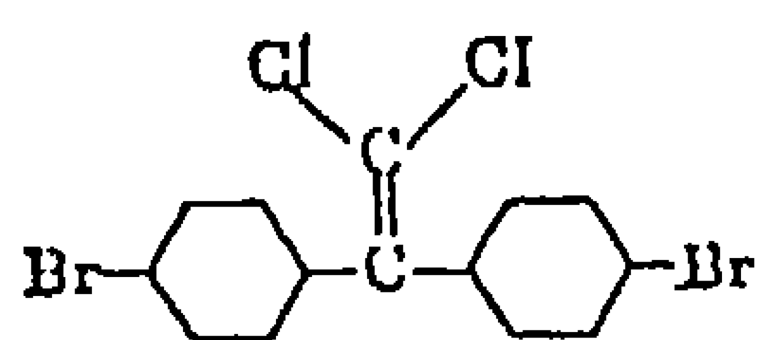
نظرا للاستخدام المكثف لل (د. د. ت)، وللمركبات التابعة لنفس المجموعة تمكنت الحشرات المختلفة من تطوير نفسها، وانتاج سلالات مقاومة لها، بل وظهرت مقاومة مشتركة بين المبيدات الكلورينية، وغيرها من مبيدات المجموعات الاخري، مثل: البيرثرينات المخلقة والطبيعية.

لم تزل الطريقة المثلي لتحضير ال (د. د. ت) هي نفسها الطريقة التي وضعها زيدلر من تفاعل الكلورال (١٤٧ جزءا) مع الكلوربنزين (٢٢٥ جزءا)، في وجود حامض الكبريتيك المركز (١٠٠ جزء). هناك طرق اخري كثيرة تستهدف تقليل كميات حامض الكبريتيك في طريقة زيدلر. يختلف تركيب ال (د. د. ت) الخام تبعا لعملية، وخطوات التفاعل، ويعتبر مشابه البارا-البارا المركب الفعال والمسئول عن الابادة ضد الحشرات، والذي يمثل ٧٠% من ناتج التحضير. ومازال هذا المشابة النقي موصي به من قبل الصحة العالمية لمكافحة يرقات البعوض بسبب امانه العالي وبعد ثبوت ان سمية الددت السرطانية وغيرها ترجع للمشابهات الاخري (اورثو / اورثو او اورثو بارا وغيرها) كما وجد بعض الباحثين ١٣ مركبا اخر، بعضها يعتبر كشوائب، وبعضها ذو تاثير ابادي، ولكن بدرجة تقل كثيرا عن ال (د. د. ت) للمركب التجاري مدي انصهار ٨٩°م ، ويحتوي علي ٤٨ – ٥١% كلورين عضوي، وتبلغ درجة حموضته من ٥ الي ٨. ويحتوي ال (د. د. ت) النقي علي ٩٩% من مشابه البارا-بارا، وتبلغ درجة انصهاره ١٠٧°م.

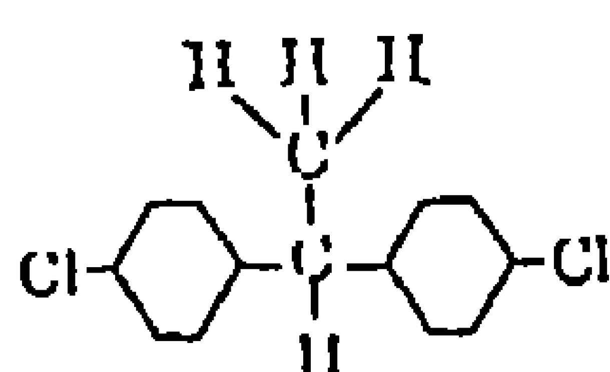
سنكتفي في هذا المجال بذكر اهم مشتقات ال (د. د. ت) بالاسم والتركيب الكيميائي، حيث يمكن لاي قارئ يرغب معرفة التفاصيل الرجوع للعديد من المراجع، والكتب العربية، والاجنبية في هذا المجال، وخاصة مركبات: الميثوكسي كلور – FDE، ديلان، الكلوروبنزيلات، اوفونران، اراميت، كلوروادو – ٩، DFDT وغيرها كما يتضح من التركيبات التالية شكل (٣-١٤).



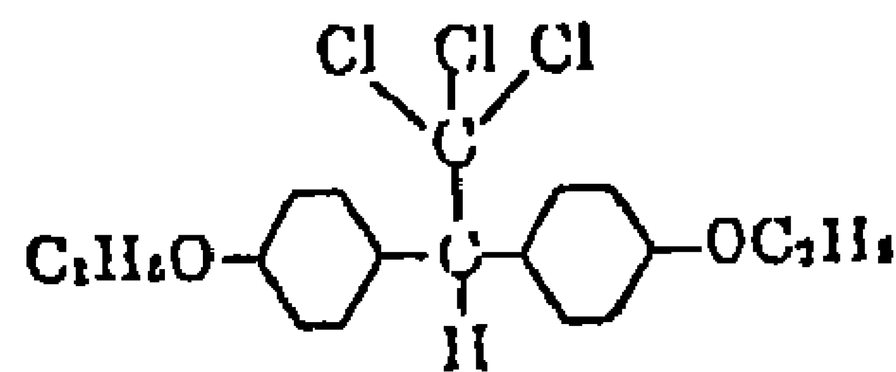
شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقات ددت



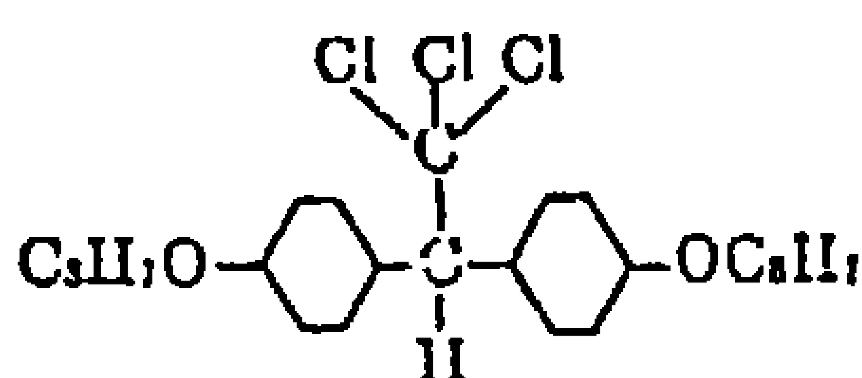
(XIII)
1,1-Dichloro-2,2-bis(*p*-bromophenyl) ethylene



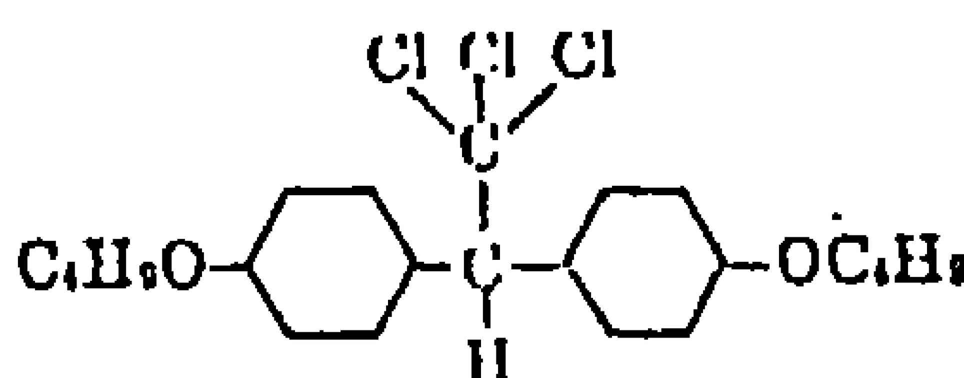
(XIV)
1,1-Bis(*p*-chlorophenyl) ethane



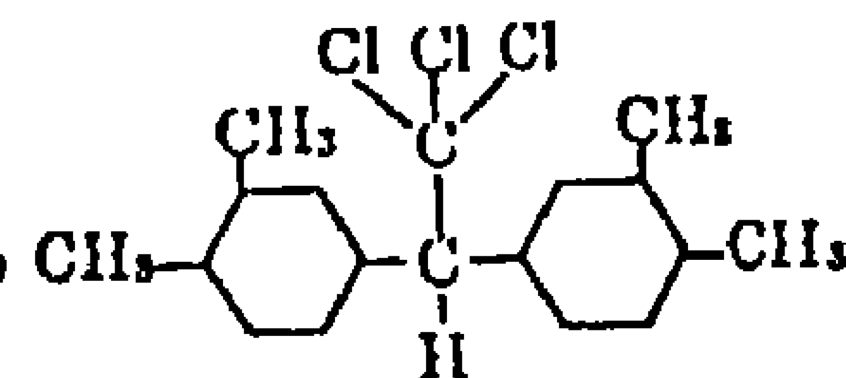
(XV)
1,1,1-Trichloro-2,2-di-*p*-methoxyphenyl ethane



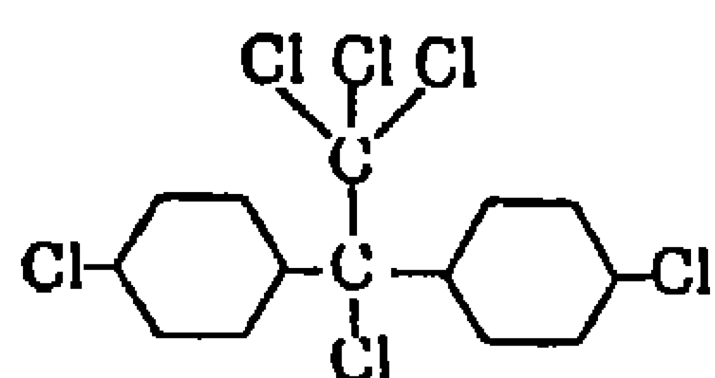
(XVI)
1,1,1-Trichloro-2,2-bis[*p*-(*n*-propoxyphenyl)] ethane



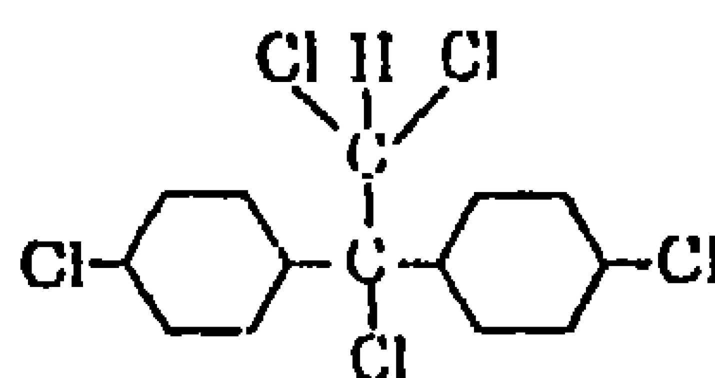
(XVII)
1,1,1-Trichloro-2,2-bis[*p*-(*n*-butoxyphenyl)] ethane



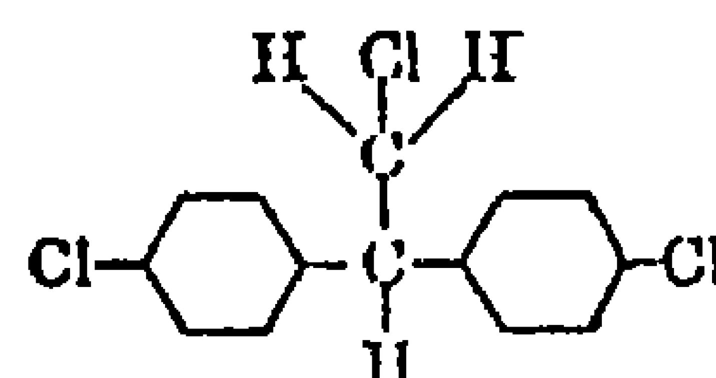
(XVIII)
1,1,1-Trichloro-2,2-di-3,4-xylyl ethane



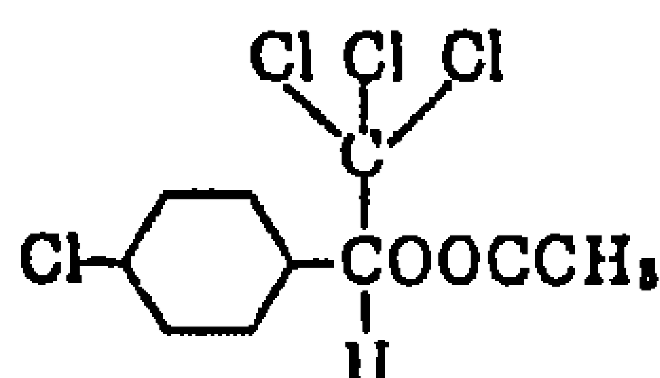
(XIX)
1,1,1,2-Tetrachloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane



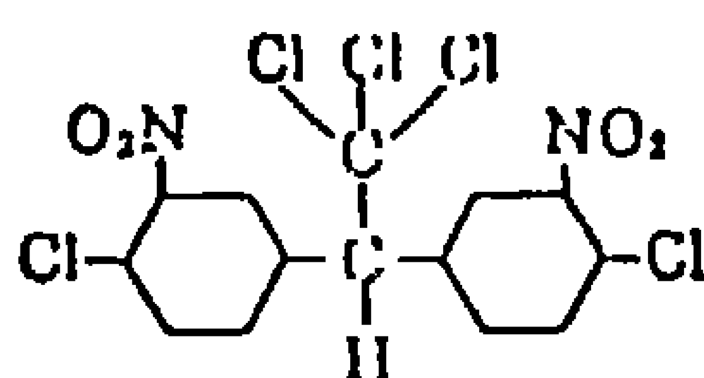
(XX)
1,1,2-Trichloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane



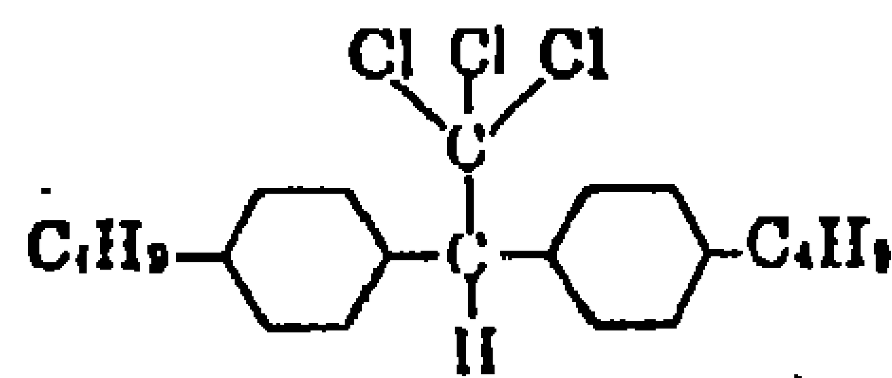
(XXI)
1-Chloro-2,2-bis(*p*-chlorophenyl) ethane



(XXII)
1-(*p*-Chlorophenyl)-2,2,2-trichloroethyl ester of acetic acid

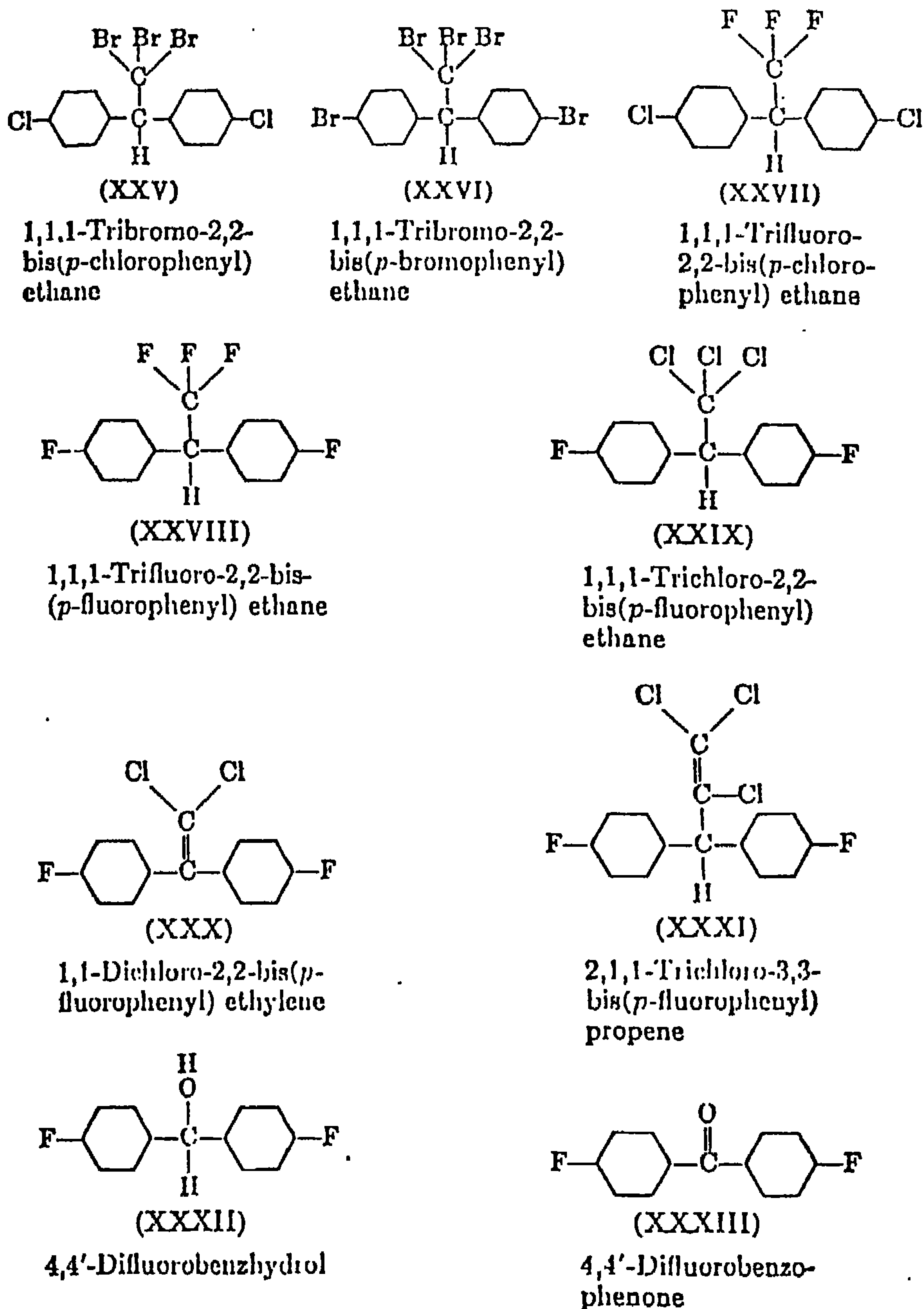


(XXIII)
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(4-chloro-3-nitrophenyl) ethane

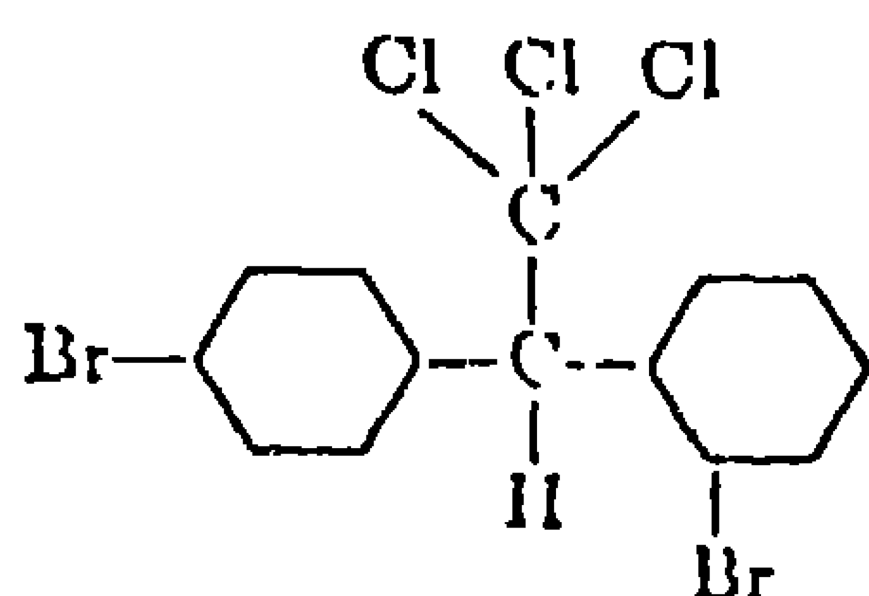


(XXIV)
1,1,1-Trichloro-2,2-bis(*p*-*tert*-butylphenyl) ethane

تابع شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقات ددت

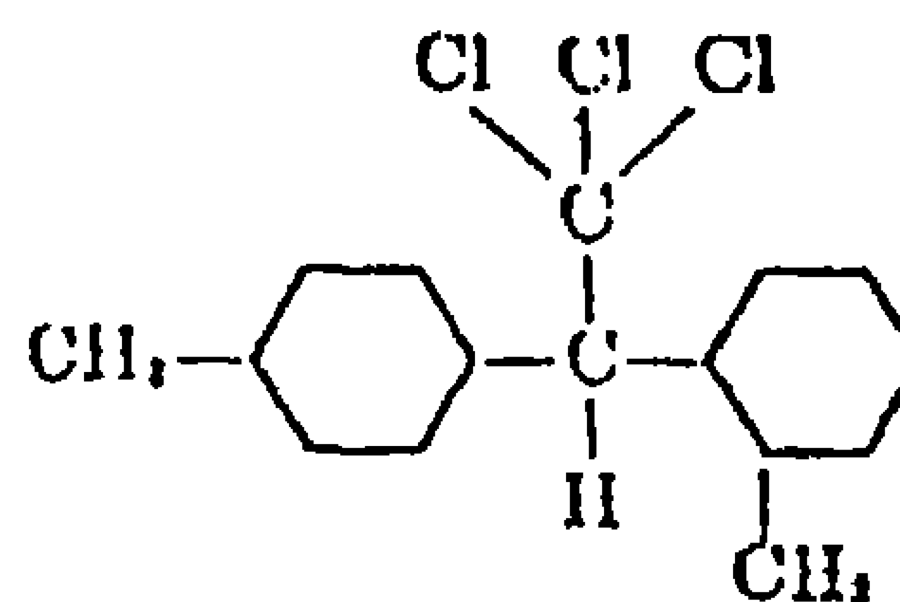


تابع شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقاتددت



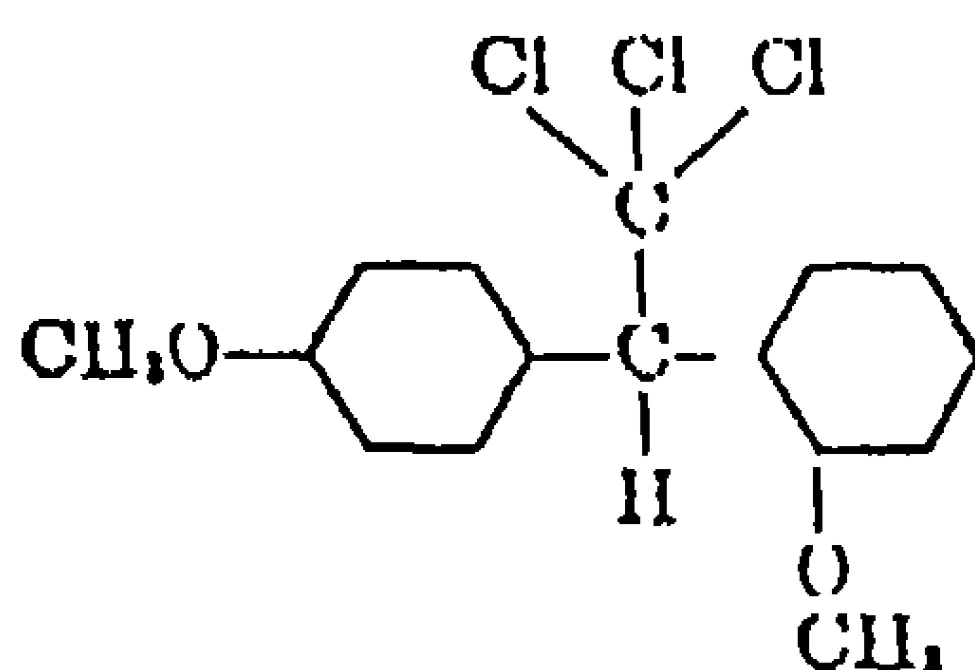
(XXXIV)

1,1,1-Trichloro-2-*o*-bromophenyl-2-*p*-bromophenyl ethane



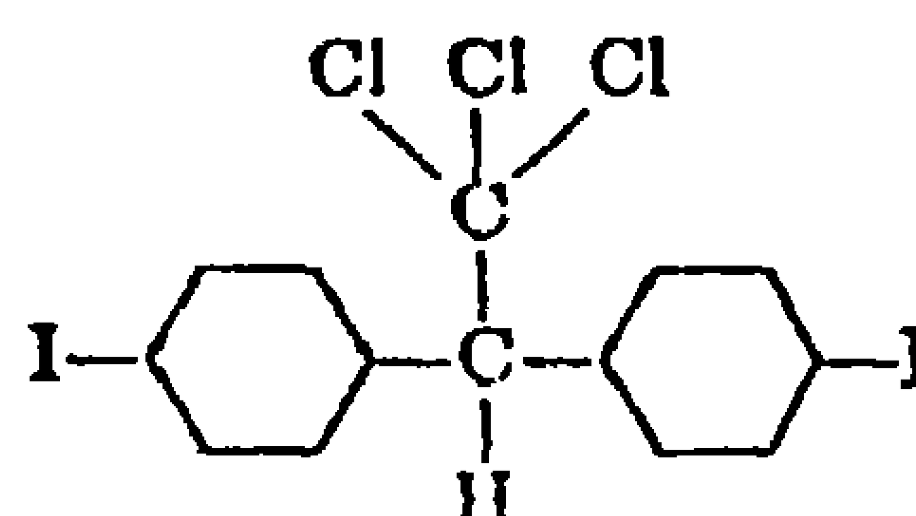
(XXXV)

1,1,1-Trichloro-2-*o*-tolyl-2-*p*-tolyl ethane



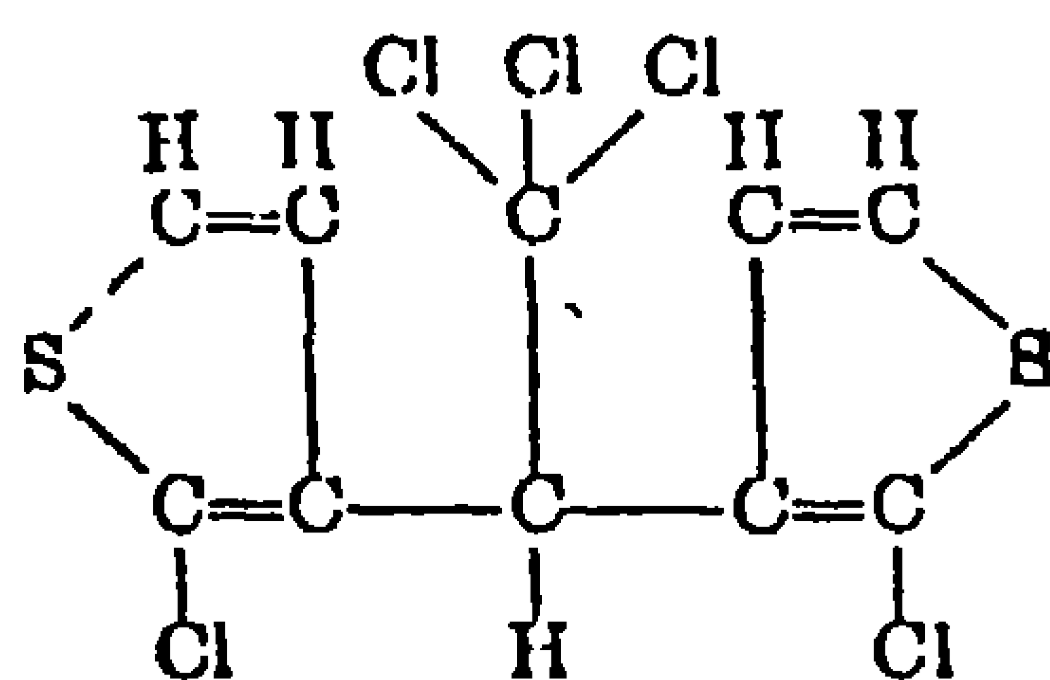
(XXXVI)

1,1,1-Trichloro-2-*o*-anisyl-2-*p*-anisyl ethane



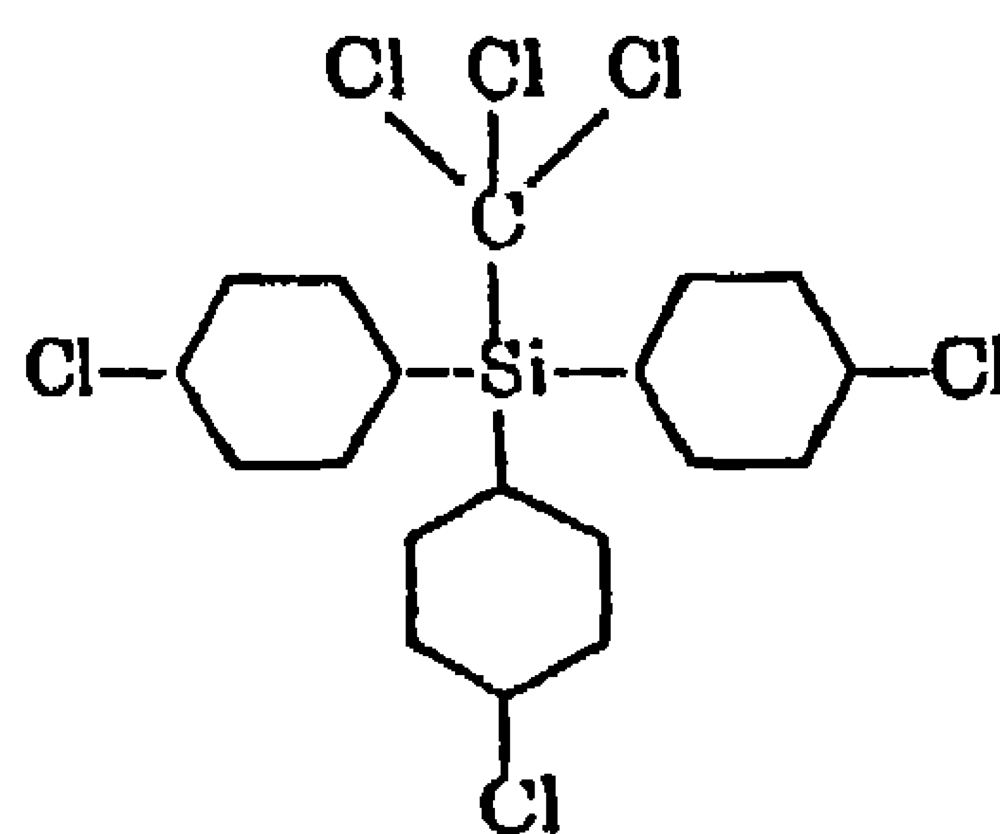
(XXXVII)

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(*p*-iodophenyl) ethane



(XXXVIII)

1,1,1-Trichloro-2,2-bis-(chlorothienyl) ethane



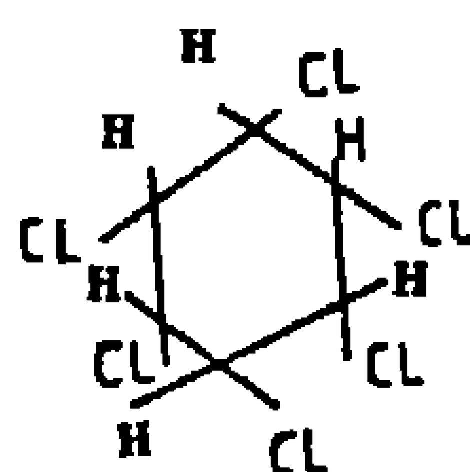
(XXXIX)

(Trichloromethyl)-tris-(*p*-chlorophenyl) silane

تابع شكل (٣-١٤): التركيب الكيميائي والبنائي لمشتقات ددت

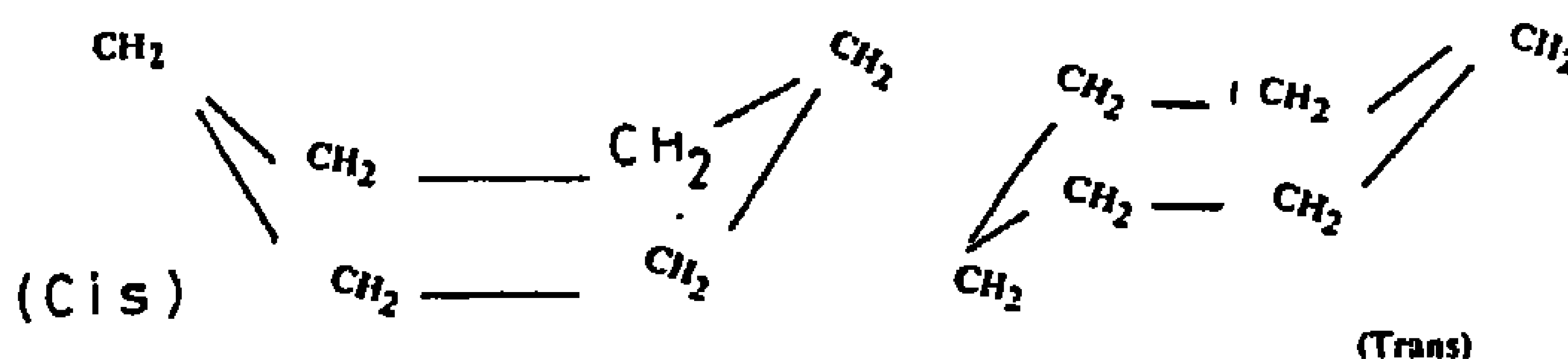
٢- سادس كلوريد البنزين ، والللندين

عرف سادس كلوريد البنزين كذلك كمركب كيميائي لسنوات عديدة قبل ان تكتشف خواصه لابادية ضد الحشرات. لقد خلق المركب في البداية عام ١٨٢٥ بواسطة Michael Faraday ، عرفت صفاته وتركيبه الكيميائي عام ١٨٣٦ ، كما عرفت ٤ مشابهات له. عند بحث اسباب تضارب الفاعلية تم فصل هذه المشابهات ، واختبار كفاءتها البيولوجية ، حيث ثبتت شدة فعالية المشابه (جاما) وهي تسمية خاطئة من وجهة نظر علم الكيمياء ، ويطلق عليه HCH ، او الجامكسان. ولقد انتج من هذا المركب ١١ مليون رطلا عام ١٩٥١ ، ويحضر المركب من كلورة البنزين في وجود الضوء.



هكساكلوروسيكلوهكسان

يوجد مركب هكساكلوروسيكلوهكسان في ١٦ مشابها فراغيا. ويوجد السيكلوهكسان في صورتين، هما: السيس، والترانس.



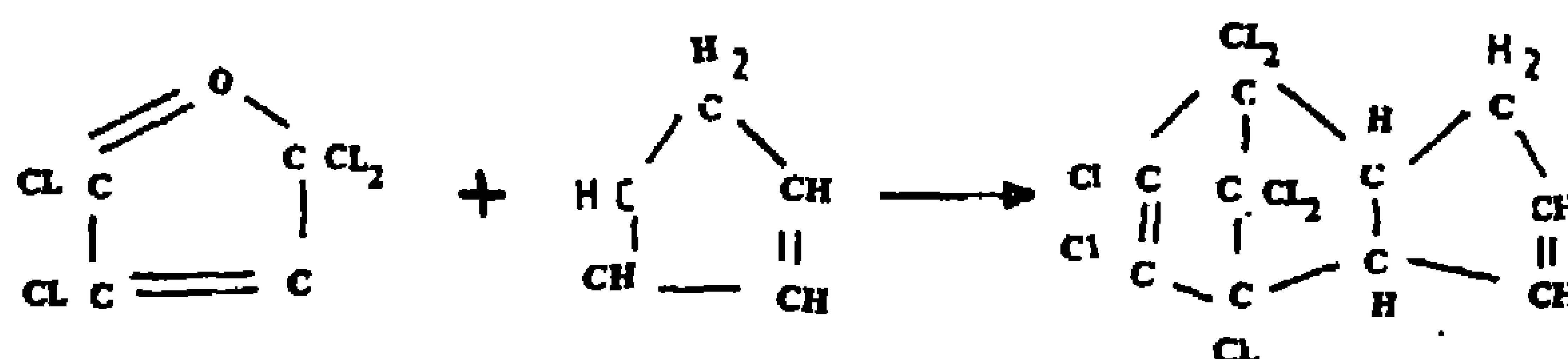
يتضح من هذه الاشكال ان ثلاث ذرات كربون توجد في مستوي واحد، بينما توجد الذرات الثلاثة الاخري في مستوي اخر. ترتبط كل ذرة كربون بذرة ايدروجين، وذرة كلور، لذا يمكن ترتيبها في ١٦ مشابها، وتقع ذرات الكلور في مستوي اعلي ذرة الكربون، بينما يقع الايدروجين تحتها. تختلف المشابهات في مدي قابليتها للذوبان في المذيبات العضوية. يقاوم المركب فعل الحرارة، والاكسدة، والضوء، الا انه يتحلل في

وجود المواد القلوية، لذا يفقد فاعليته علي الحشرات، وهو اكثر تطايرا من ال (د. د. ت)، ولكنه اقل ثباتا منه. ولا تعتبر مخلفاته علي النباتات شديدة السمية. وقد اوقف، او تم تقييد استخدام هذا المركب بعد ان كشفت دراسات السمية علي المدي الطويل عن دور المركب في احداث السرطانات، وهكذا الحال مع ال (د. د. ت). تتمثل التوصية الوحيدة بسادس كلوريد البنزين، في مصر، في مكافحة النمل الابيض تحت الارض وقد منع منذ بداية التسعينات وحتي الان.

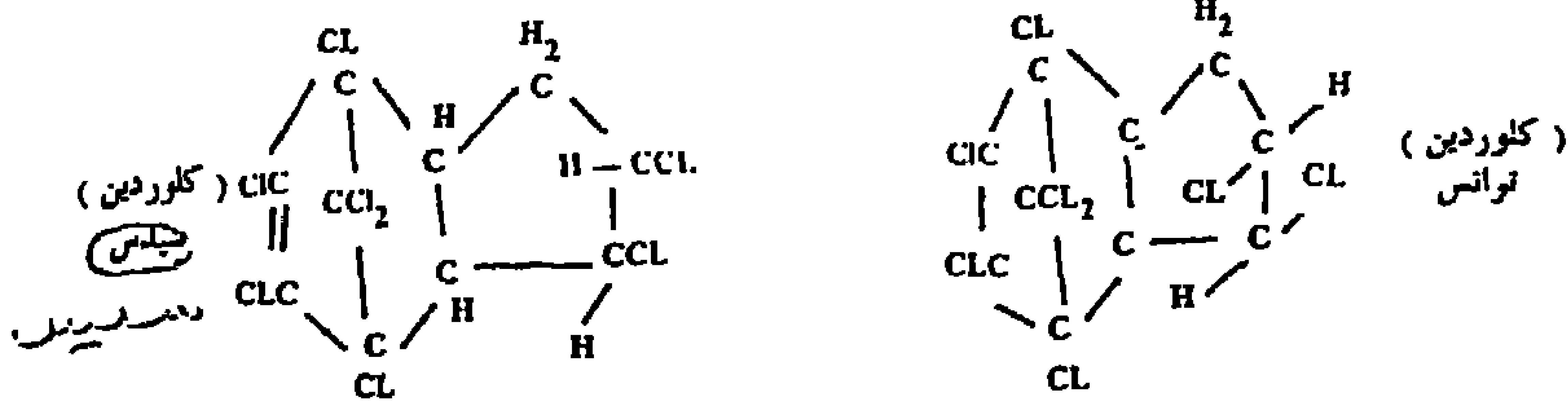
اما مركب اللندين ماخوذ من اسم مكتشف مشابه الجاما سادس كلوريد البنزين الباحث Van der Linden ، والذي تمكن من تحضير مستحضر يحتوي علي ٩٩% من مشابه الجاما ونظرا لهذه النقاوة العالية، وخلوه من الرائحة استخدم علي نطاق واسع. يحضر المركب بالبلورة من المذيبات المتخصصة.

٣-المركبات الحلقية الكلورينية "السيكلودايين"

يعتبر الكلوردين من اوائل مركبات هذه المجموعة، والذي تم تجهيزه في البداية بواسطة Hyman، ولكن اعلن عنه العالم Kearns وزملاوءه عام ١٩٤٥، ثم عرفت خواصه الابادية ضد الحشرات فيما بعد، ومرت خطوات التخليق بتفاعل الهكساكلوروسيكوبنتاديين مع السيكلوبنتاديين بتفاعل اطلق عليه Diels-Alder كما يلي:

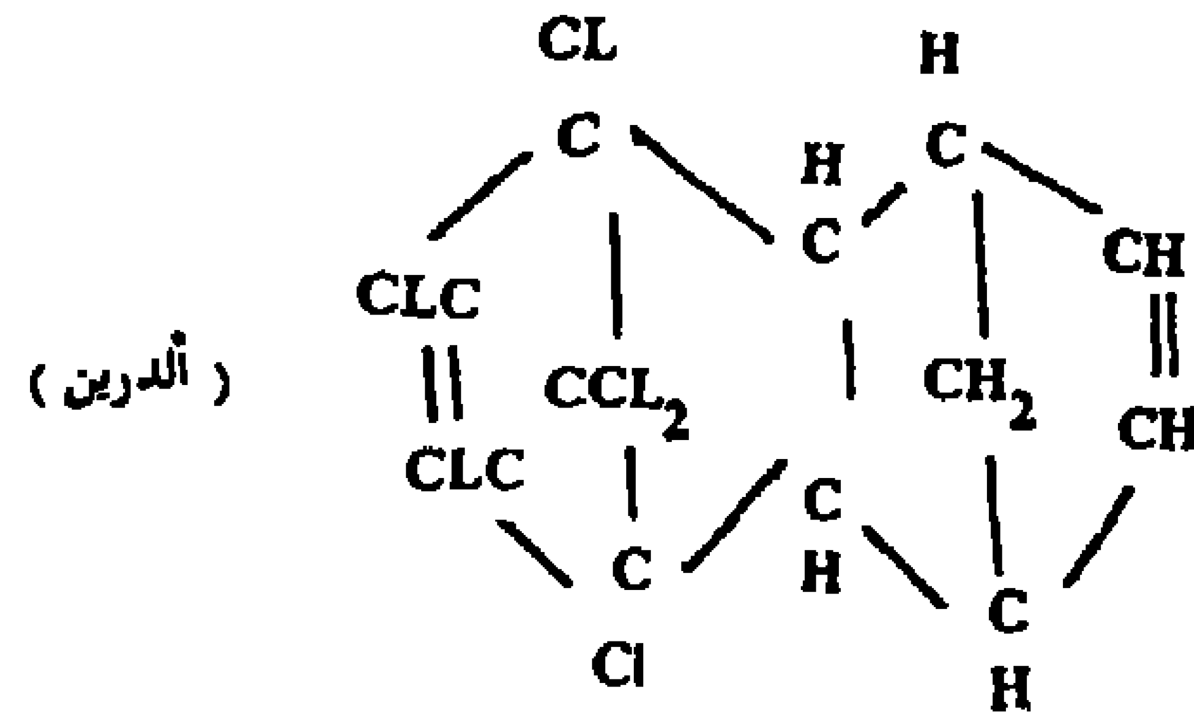


ويذاب المركب الناتج في رابع كلوريد الكربون ، ثم يعامل بغاز الكلور حيث تتكسر الحلقة الخماسية ، ثم يدخل الكلور ، ونحصل علي الكلوردين :

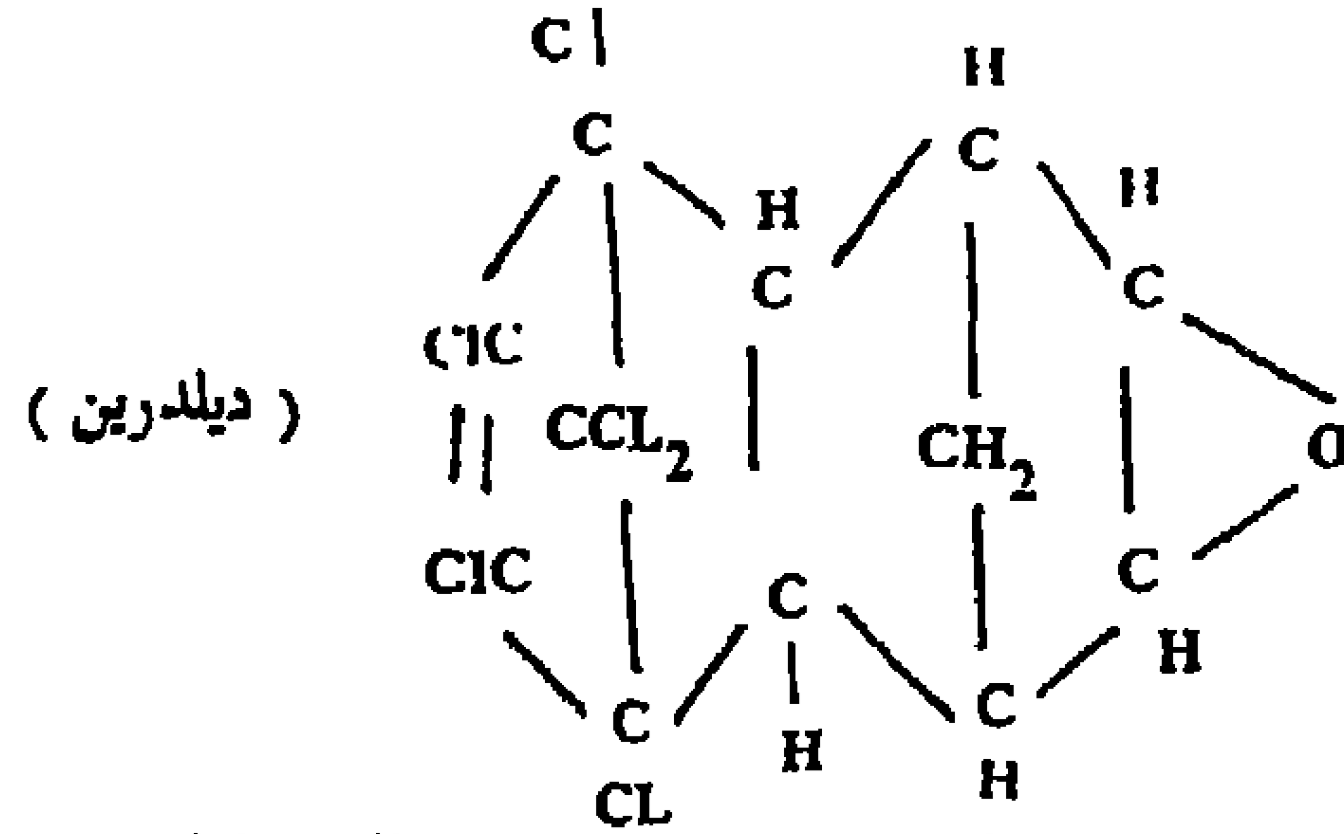


هناك مشابهات Endo و Exo ، لم يتمكن الباحث مارش من عزلهما. وبالطبع – فان احدي المشابهات شديدة السمية عن الاخري، فالجرعة النصفية القاتلة LD_{50} لبقة حشيشة اللبن ٤٧ ، ٤٥٩ علي التوالي.

هناك مركب اخر يوجد في الكلوردين التجاري عند التحضير، وهو الهبتاكلور. ولقد امكن فصله وتنقيته من الكلوردين الخام، ويتميز هذا المركب بمقاومته للتحلل القلوي، لذا يمكن خلطه مع العديد من مبيدات الافات. وكذلك مركب نوناكلور (تراي كلور ٢٣٧) الذي يتحلل بالقلويات، علاوة علي العديد من المشابهات. في عام ١٩٤٨ امكن تحضير مركب جديد هو الالدرين، ويختصر HHDN وهو احد مشتقات النفثالين.



المشابه الفعال للالدرين هو خليط (endo-exo)، وهذا المركب ثابت كيميائيا، لا يتحلل بالقلويات او بالاحماض، ولكنه يتفاعل مع الهالوجينات وغيرها من المواد الاخري. تعتبر الاكسدة من اهم التفاعلات، حيث تنتج مشتقات الايبوكسي، ويعد مركب الديلدرين من اكثرها فعالية. ويختصر مركب الديلدرين برمز (HEOD)، وهو ناتج من اكسدة الالدرين كما سبق القول. وهو مركب ثابت بالرغم من وجود رابطة الايبوكسي المقاومة للتحلل في وجود الاحماض والقلويات.

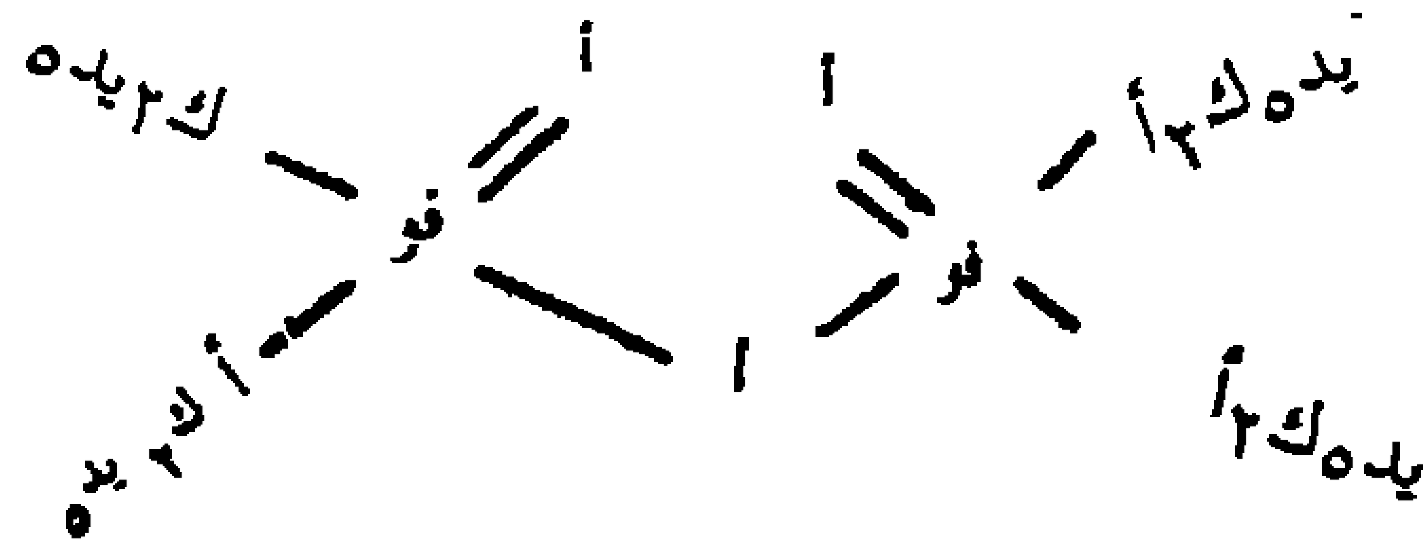


يعتبر الاندرين مشابه للديلدرين وهو لا يتحلل بالقلويات. بينما تعيد الاحماض ترتيب الجزئ، وتفقده كفاءته علي الحشرات، لذا يقبل المركب الخلط بالعديد من المبيدات فيما عدا تلك المركبات التي لها تاثيرات حامضية. ولا يمكن ان نغفل مركب التوكسافين Toxaphene، لارتباطه بحدوث الاصابة الوبائية لدودة ورق القطن في مصر في اواخر الستينيات نتيجة للاستخدام العشوائي لهذا المركب.

ثانيا: تطور وتخليق المبيدات الفوسفورية العضوية كمبيدات تكافح الافات الحشرية

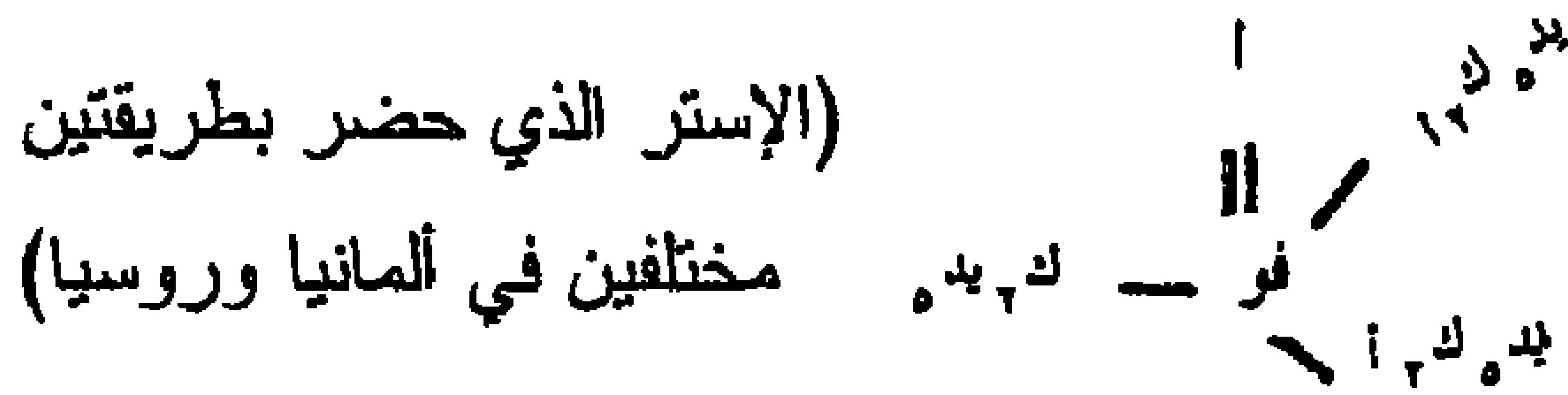
١- مقدمة ونظرة تاريخية

لقد بدأت كيمياء المركبات الفوسفورية العضوية عام ١٨٢٠ م ، عندما اجري Tassaigne تفاعلا بين الكحولات وحامض الفوسفوريك. ونشرت في عام ١٨٤٧ مقالة عن الفوسفينات بواسطة الباحث Thenard ، وفي نفس الوقت اكتشف Cloez استر حامض الثيوفوسفوريك، وفي عام ١٨٥٤ قام Clermont بتخليق مركب TEPP الا انه لم يفطن الي الكفاءة البيولوجية لهذا المركب الذي يعتبر حلقة الوصل بين الكيمياء العضوية، والكيمياء غير العضوية. لقد مرت ثمانون سنة قبل معرفة فعله في مكافحة الحشرات.

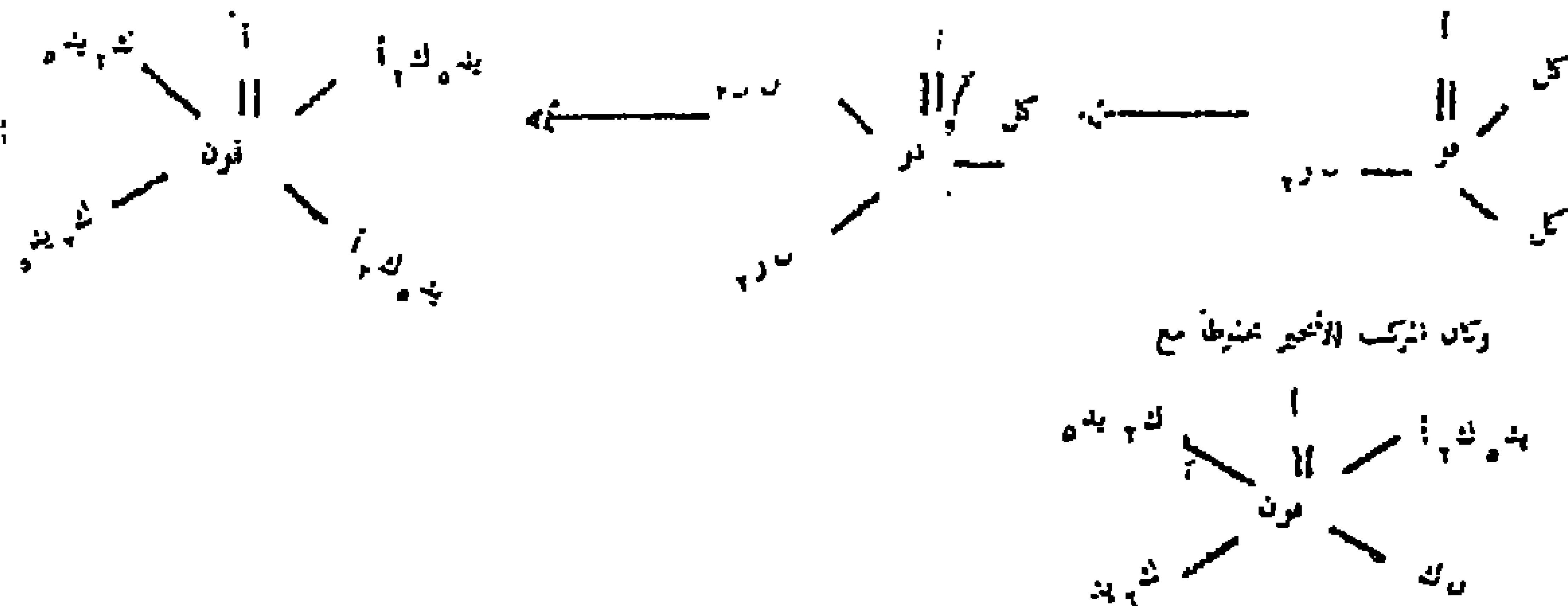


تترا ايثيل بيروفوسفات (TEPP)

من الانصاف القول بان Michaelis الالماني و Arbusov الروسي هما واضعا اساس المركبات الفوسفورية العضوية، ففي عام ١٨٩٧ حصل الاول علي استر من تفاعل الصوديوم ثنائية الالكيل مع ايوديد الايثايل. يعرف هذا التفاعل باسم "Michaelis-Becker" بينما يعرف تفاعل الفوسفيت ثلاثية الالكيل مع هاليدات الالكيل بتفاعل Arbusov.



في عام ١٩٠٣ نشر ميخائيليس تخليق المركبات الفوسفورية النيتروجينية من ثلاثي كلوريد الفوسفور، خماس كلوريد الفوسفور، فوسفوريك كلوريد، ثيوفوسفوريك كلوريد، والامونيا، والامينات.



من سوء الحظ ان ميخائيليس لم يشر الي السمية العالية لهذا المركب. وفي عام ١٩٣٢ تمكن الباحثان Lange & Kruger من تحضير استرات حامض الفوسفوريك احادي الفلور ولكنهما اشارا الي السمية العالية لهذه الاسترات. وفي عام ١٩٤١ ، وخلال الحرب العالمية الثانية، اجري Saunders ومعاونوه العديد من الدراسات علي استرات حامض الفوسفوريك الفلوريدي المحتوي علي الاميدات، او بدون الاميدات.



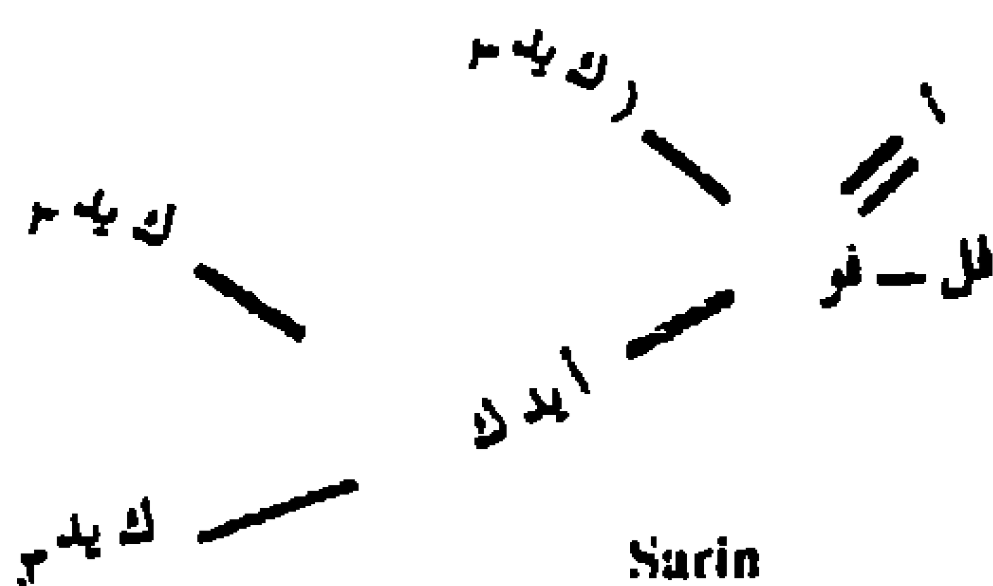
لقد اكتشف الباحثان الفعل الطفري، والسمية العالية عن طريق الاستنشاق لهذه المواد وبدون أي تنسيق مسبق، كان العالم Schrader يتناول بالبحث مركبات الاحماض الفلوريدية بهدف الحصول علي مبيدات اكاروسية، وكذلك علي مواد فعالة ضد المن، وكان النجاح في البداية مشجعا بمركب ميثان سلفونيل فلوريد (ك يد ٣ كب أ ٢ فل)، والذي مازال يستخدم حتي الان كمادة مدخنة. ثم قام شرادار بتغيير حامض الكبريتيك بحامض الفوسفوريك، واصبح ذلك الاتجاه مميزا له طوال حياته العلمية. وقد كانت المادة الاساسية هي (ك يد٣) ٢ن – فو (أ، كل، كل) ، والتي تتحول بسهولة الي

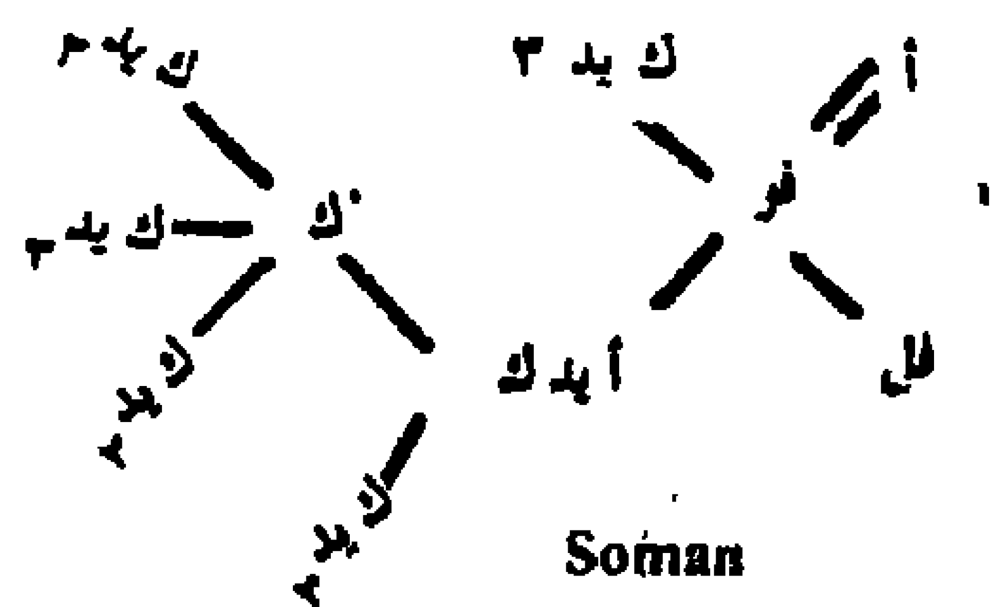
فل – فو (= أ) (فل) – ن (ك يد ٣) ٢

ثبت ضعف تاثير المركب الاول في ابادة الحشرات، علاوة علي سميته العالية ضد الثدييات، وتاثيره الفطري، بعدها قام هؤلاء الباحثون باحلال مجموعة ثنائي الالكيل الامينية بمجموعات الالكيل فقط،

كن – فو (= أ) (كن) – ن (ك يد٣)٢

وحصلوا علي مركبات فائقة الفعالية الفسيولوجية، ولكنهم لم يستعملوها بسبب السميه العالية. عرف مركب شرادار باسم Sarin، واما المركب الاخر فقد اكتشف عام ١٩٤٤ في المانيا كذلك بواسطة علماء اخرين.

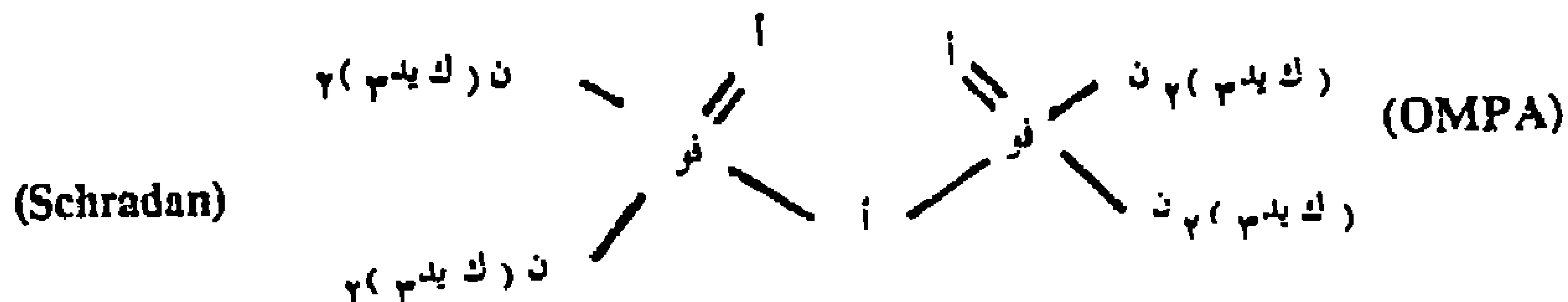




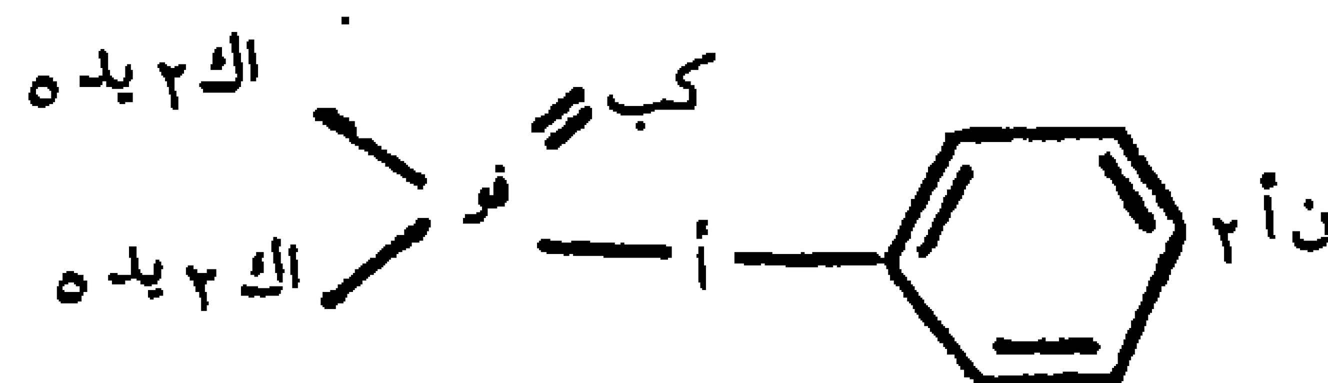
وهما مركبان قريبان من مركبات Saunders ومعاونوه ، والتي ثبتت شدة فعاليتها كمبيدات حشرية ملامسة. ومع ذلك لم تستخدم في التطبيق الميداني الا نادرا.



في عام ١٩٤١ م وجد شرادار ان مادة دايميثيل فوسفوروواميدو داي كلوريدات هي مفتاح تخليق استرات البيروفوسفوريك، والبيروفوسفوروواميدات. ولتكريم العالم الكبير شرادار، اطلق علماء وقاية النبات عام ١٩٥٠ الاسم Schradan علي المركب اكتاميثيل بيروفوسفات OMPA ، او Pestox.



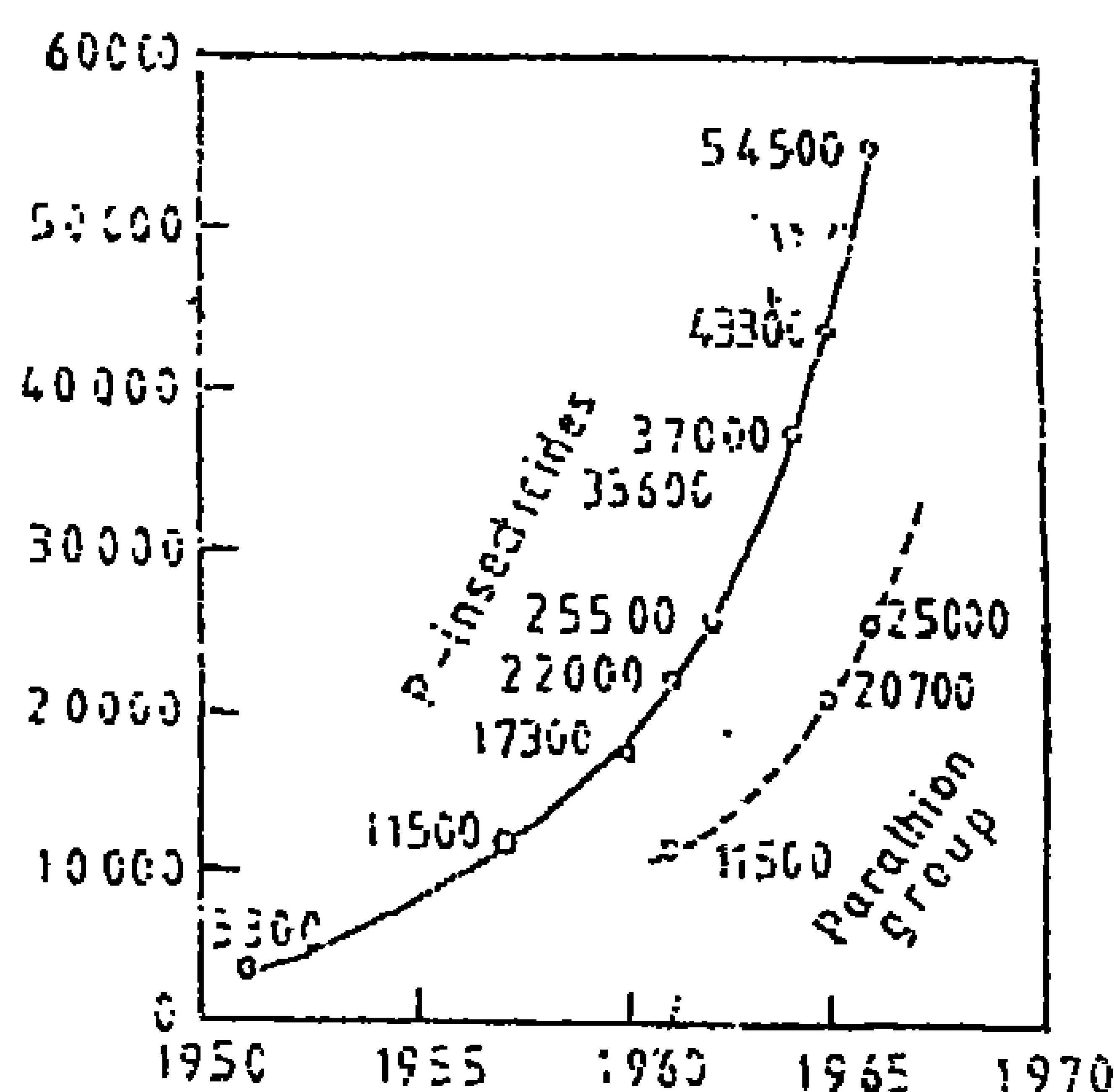
من اهم صفات هذا المركب فعله الجهازي، والذي اكتشفه Kukenthal عام ١٩٤١م. بعد ذلك تمكن شرادار من تخليق مركب تترايثيل بيروفوسفات TEPP، وفي عام ١٩٤١ تمكن Gross وغيره من العلماء من اكتشاف الاثر التثبيطي لمركبات الفوسفور العضوية علي انزيم الكولين استريز. وفي عام ١٩٤٤ خلق شرادار المركب التالي (E 605).



واطلق عليه Thiophos. نظرا للفعل الابادي الواسع المجال ضد العديد من الحشرات، فقد انتجت منها الاف الاطنان، واطلق عليها اسم مجموعة الباراثيون.

٢-الاهمية الحيوية للفوسفور، والخواص المميزة للمبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية.

١. يلعب الفوسفور دورا حيويا اساسيا في الكائنات الحية. ويكفي للتدليل علي ذلك الاشارة الي دوره في عمليات البناء الضوئي، والتمثيل، وتخليق السكريات، والاحماض النووية التي تشارك في النظم الانزيمية. لا يمكن اغفال دور الفوسفور في انتقال وتخزين الطاقة، وفي فسفرة الجزيئات المحبة للنواة وخير مثال لذلك التحول من الادينوزين ثنائي الفوسفات ADP الي الادينوزين ثلاثي الفوسفات ATP.



شكل(٣-١٥)انتاج المبيدات الحشرية الفوسفورية من إسترات حامض الفوسفوريك بأمريكا.

٢. ان جميع المبيدات الفوسفورية عبارة عن استرات لاحماض الفوسفوريك، او الثيوفوسفوريك، او البيروفوسفوريك، او الفوسفونيك، او مشتقاتها المحتوية علي الهالوجينات، او النيتروجين، او غيرها من العناصر والمجاميع الفعالة العضوية، وغير العضوية.

٣. تشترك المواد الفوسفورية في احتواء الجزيئات علي مراكز شديدة النشاط النيوكلوفيلي، مما يؤدي الي تكوين مشتقات فوسفورية ذات روابط

اشتراكية رباعية، فتعطي بدورها تركيبات ذات ارقام تناسقية co-ordination numbers تزيد بدرجة كبيرة عن المركبات الاخري.

٤. تمثل قوي الارتباط بين الفوسفور، والاكسجين، او الكبريت، مع الرابطة الزوجية بينهما، العامل المحدد لنشاط هذه المركبات، والذي يتوقف علي طبيعة المجموعات الكيميائية الاخري المتصلة بهما في الجزئ من حيث سالبية الالكترونات. يمكن زيادة ثوابت القوة الخاصة بالارتباط عن طريق زيادة السالبية كما يحدث عند احلال مجموعة (–اك يد٣) بدلا من مجموعة (– كب ك يد٣).

٥. تتميز هذه المركبات بسرعة تحلها المائي في الوسط الموجودة به. وتتوقف درجة وسرعة التحلل علي نوع الاستر، والمذيب، ودرجة حموضة الوسط. وتؤثر هذه الخاصية علي الاثر الباقي لهذه المبيدات علي النباتات المعاملة، وغيرها من الاسطح.

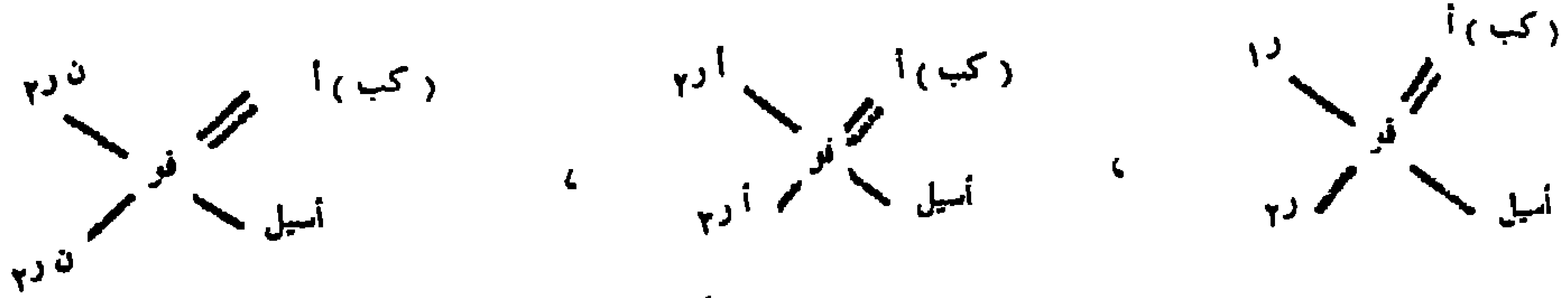
٦. من اهم خصائص هذه المركبات .. خاصية ذوبانها النسبي في الماء بدرجة تقارب مركبات الكاربامات، ولكنها تزيد كثيرا عن المبيدات الكلورينية والبيرثرينات المخلقة. ويرتبط الوجود البيئي لهذه المبيدات كثيرا عن المبيدات الكلورينية والبيرثرينات المخلقة. يرتبط الوجود البيئي لهذه المبيدات كثيرا بهذه الخاصية، حيث ان الثبات في البيئة ومكوناتها اقل بكثير من المبيدات الكلورينية، والبيرثرينات المخلقة.

٧. بالاشارة لخاصية الذوبان النسبي .. نجد ان معظم مركبات هذه المجموعة ذات درجة نفاذية عالية الي داخل اجسام الحشرات، والكائنات الحية الاخري، والنباتات. كما ان لبعضها سلوك جهازي systemic.

٨. تحدث هذه المركبات التاثيرات البيولوجية السامة عن طريق مناهضة فعل ونشاط انزيم الاسيتايل كولين استريز، تتوقف درجة التثبيط علي طبيعة المركب، والظروف السائدة وقت المعاملة.

٩. يحدث تمثيل حيوي وغير حيوي لهذه المركبات، بفعل الكائنات الحية وداخلها. ولقد قسم O'Brien ايض المبيدات الفوسفورية وعلاقته بالتاثيرات السامة الي جزئين، اولهما التمثيل التنشيطي Activated، بمعني تحول المركب الي صورة اكثر مقدرة علي تثبيط نشاط انزيم الاسيتايل كولين استريز، والاخر التمثيل الهدمي حيث تقل مقدرة المركبات علي تثبيط الانزيم.

١٠. يتبع التركيب العام للمركبات الفوسفورية ذات النشاط البيولوجي احد الصيغ البنائية الثلاثة التالية:



١١. بعض هذه المركبات تحدث ظاهرة التسمم العصبي المتأخر delayed neurotoxicity كما في الفوسفيل.

٣- تسمية المركبات الفوسفورية العضوية Nomenclature

تعتبر طريقة تسمية ال IUPAC من اكثر الطرق شيوعا، حيث تطلق علي جميع المركبات "الفوسفات العضوية" Organophosphate ، متبوعة بنوعية الذرات المرتبطة بالفوسفور. وفيما يلي سرد مختصر لاهم التسميات:

١. في حالة الجزيئات التي بها مجموعات الكوكسي توضع في البداية ، ومثل ذلك ... "اوكسي ميثايل ، اوكسي ايثايل ، اوكسي بروبايل فوسفات".

٢. في حالة وجود مجاميع فعالة اخري بخلاف الالكوكسي ، تدخل المجموعة في المقطع الاساسي "فوسفورو – ات phosphoro-ate" كما يلي:

المجموعة الفعالة	الاسم	المجموعة الفعالة	الاسم
ثيو	فوسفورثيوات	اميدوثيو	فوسفوروااميدوثيوات
اميد	فوسفورواميدات	كلوروثيو	فوسفوروكلوروثيوات
فلوريد	فوسفوروفلوريدات	فلوروثيو	فوسفوروفلوروثيوات
كلوريد	فوسفوروكلوريدات		

٣. في وجود مجموعتين، او اكثر من المجموعات السابقة تسمي كما يلي: فوسفورو داي ثيوات، فوسفوروداي اميدداي ثيوات، فوسفورو تراي ثيوات

٤. في حالة وجود الاحماض الحرة في الجزئ تسمي كما يلي : "فوسفورو – ايك – اسيد ، فوسفوروثيويك اسيد ، فوسفورواميديك اسيد".

٥. توجد تسميات اخري محددة نذكرها فيما يلي:

(رأ) ٢ فوأ – ر	فوسفونوات	Phosphon (o)- ate
(رأ) – فوأ – ر٢	فوسفينوات	Phosph in (o) ate
(رأ) ٣ فو	فوسفورايت	Phosph (oro)-ite
ر – فو (أر)٢	فوسفونودايت	Phosph on (oro)- ite
أيد ر – فوأ أيد	فوسفونويك اسيد	Phosphono-ic acid
(ر)٢ فوأ – أيد	فوسفينويك اسيد	Phosphino-ic acid
(ر)٢ فو – أيد	فوسفوروواس اسيد	Phosphoro-ous acid
أيد ر – فوأ أر	فوسفونوواس اسيد	Phospono-ous acid

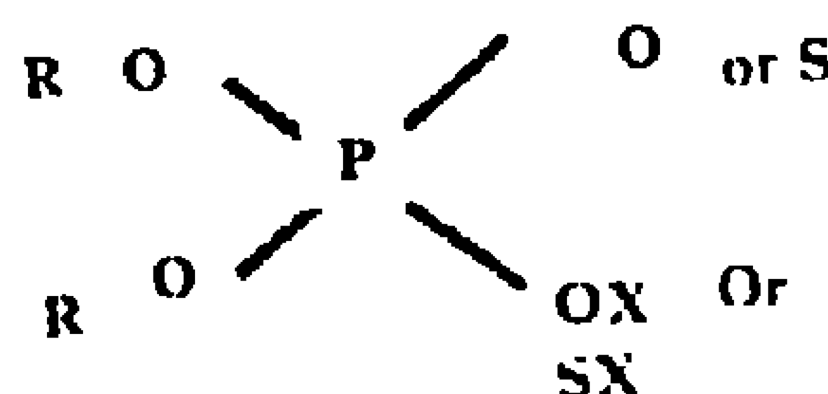
تمثل تسمية المركبات الاكثر تعقيدا مشكلة كبيرة ، خاصة بالنسبة للمركبات المفسفرة.

٤- التركيب العام للمركبات الفوسفورية العضوية

من المعلوم انه قد تم تخليق الاف المركبات التابعة لهذه المجموعة ، اثبت الكثير منها فعالية كبيرة كمبيدات حشرية ، ومازالت هناك محاولات الحصول علي مركبات

جديدة مستمرة بهدف الوصول لتركيبات اكثر تخصصا وامانا للثدييات ، وذات درجات معينة من الثبات.

يمكن توضيح التركيب العام لمعظم المركبات الفعالة فيما يلي:



من انسب المركبات صناعيا .. تلك المركبات التي تحتوي علي مجموعات الميثوكسي، والايزوكسي. وتقل الفعالية مع المجاميع الاخري التي تحتوي علي ذرات كربون اكثر (استرات البروبايل). اما المجموعة X، والتي ترتبط بالفوسفور من خلال ذرة اكسجين، او كبريت فهي ذات مدي واسع الاختيار، وهناك مركبان يرتبطان بال X مباشرة ويطلق عليهما الفوسفونات، مثل: الترايكلورفون. وسنكتفي في هذا الجزء بالاشارة الي اهم التركيبات الفعالة، مرتبة ترتيبا تصاعديا تبعا للثبات.

١. الفوسفات phosphates: وهي تركيبات قليلة الثبات، وذات سمية عالية ضد الثدييات. ومعظمها ذات تركيبات dialkyl vinyl phosphates ، ومن اهمها:

أ– دايمثيل فوسفات: دايكلوروفوس – نالد – ميفينفوس.

ب– داي ايثيل فوسفات: باراوكسون– كلورفينفينيفوس.

٢. O-phosporothioates: وهي اكثر ثباتا من مجموعة الفوسفات، واقل سمية للانسان والحيوان. ومن ثم فهي شائعة الاستخدام. والتركيبات الاكثر شيوعا منها هي التي تحتوي علي 2-alkylthioethyl ، او dialkyl aryl ، ومن اهمها:

أ– دايميثيل – ١ – فوسفوروثيوات : فينتروثيون – سيانوفوس – بروموفوس

ب– داي ايثيل – ١ – فوسفوروثيوات : باراثيون – فوكسيم – ديازينون ..

٣. S-phosphorothioates: وهي ذات سمية عالية للثدييات، ونشاط اقل للحشرات بالمقارنة بالمجموعة السابقة. ومن ثم فهي قليلة الاستخدام، ومن اهمها:

أ- ديميثيل – كب – فوسفوروثيوات: اندوثيون – فاميدوثيون ..

ب- داي ايثيل-كب – فوسفوروثيوات: اميتون – اسيتوفوس – سيانثوات.

٤. phosphorodithioates: وهي اكثر المجموعات استخداما. وتحتوي معظم المركبات الفعالة علي مجموعة ميثيل مرتبطة بذرة الكبريت، وتحمل مجموعة الميثايل الاستر، او الاميد، او الكرباموبل والسلفيد ومجاميع حلقية غير متجانسة، ومن اهمها: الملاثيون، والفورات، والاثيون، والدايمثوات.

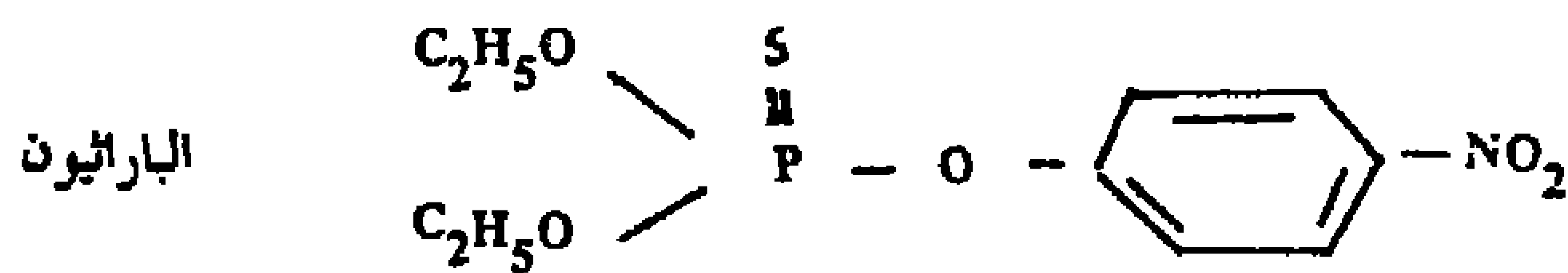
أ- دايميثيل فوسفوروداي ثيوات: دايمثوات – ملاثيون – فورموثيون.

ب- داي ايثيل فوسفوروداي ثيوات: الفورات – فوزالون – ايثيون.

العلاقة بين التركيب الكيميائي، والنشاط الابادي ضد الحشرات

سوف نتناول هذا الموضوع بالتفصيل في هذا الكتاب، ويفضل الاخذ بمثال واحد في مجال المبيدات الفوسفورية، حتي يقتنع القارئ بان أي تغيير في جزئ المبيد قد يؤدي الي تغييرات كبيرة في السلوك، والكفاءة الابادية، والسمية علي الثدييات.

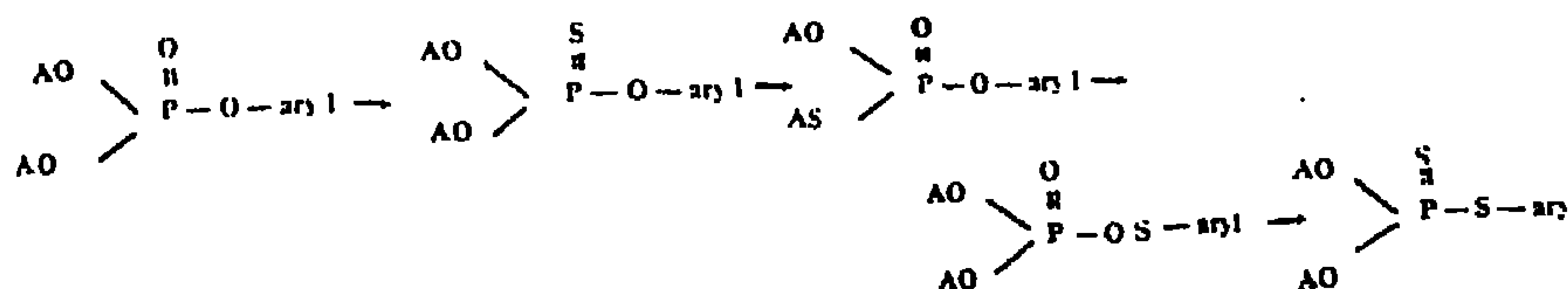
سنتناول هنا اهم التحويرات التي حدثت في جزئ الباراثيون:



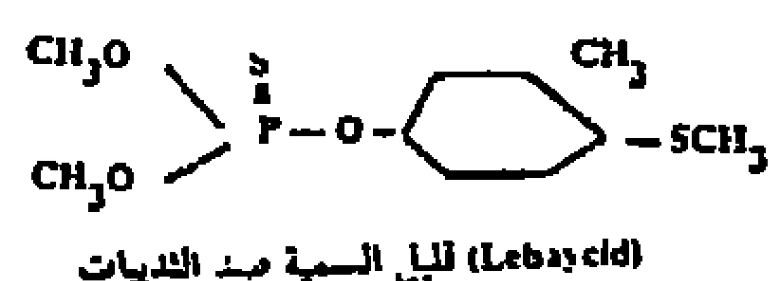
١- تغيير مجموعة الالكيل: عندما استبدلت مجموعة الايثايل بمجموعة ميثايل، نتج الميثايل باراثيون مماثلا للمركب الاصلي في كفاءته الابادية ضد الحشرات، الا انه اقل سمية ضد الثدييات. وكلما طالت السلسلة في الشق الالكيلي، ضعف الاثر الابادي. تعتبر المركبات ذات السلسلة المستقيمة اكثر كفاءة من ذات

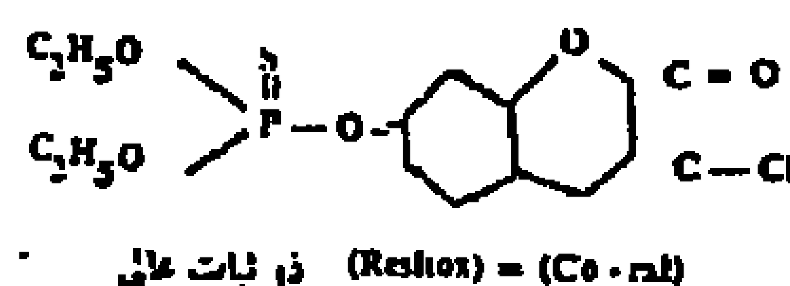
السلسلة المتفرعة، كما يؤدي ادخال مجاميع امينية محل مجاميع الاستر الي نقص السمية علي الانسان، ونقص الفعل الابادي علي الحشرات.

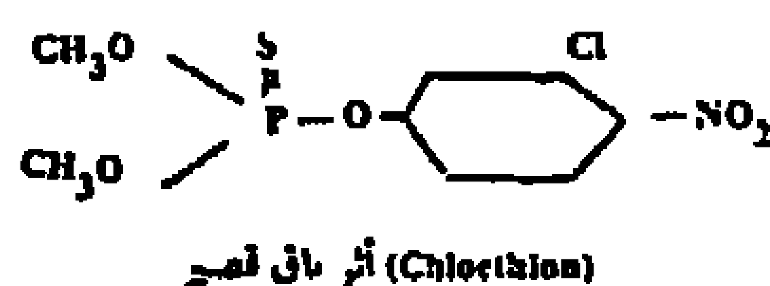
٢- استبدال ذرة الكبريت: يقل النشاط ضد الحشرات تنازليا كما يلي:

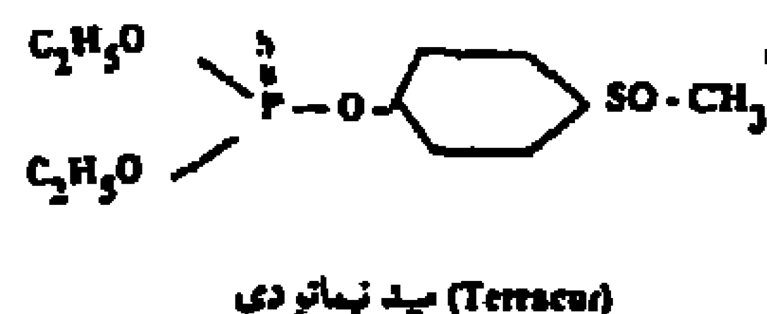


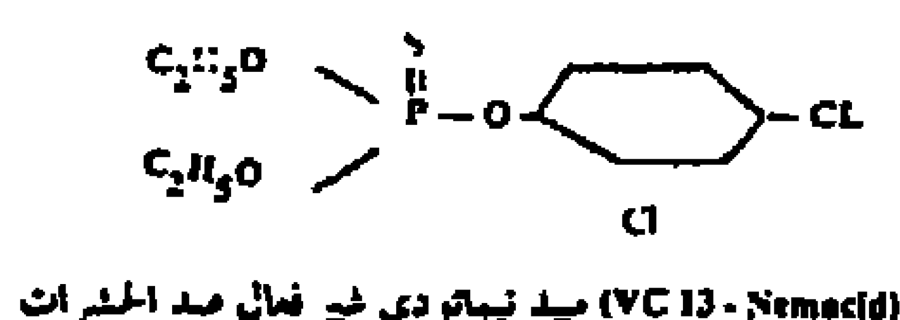
٣- الإحلال في الشق الحلقي أو العطري:

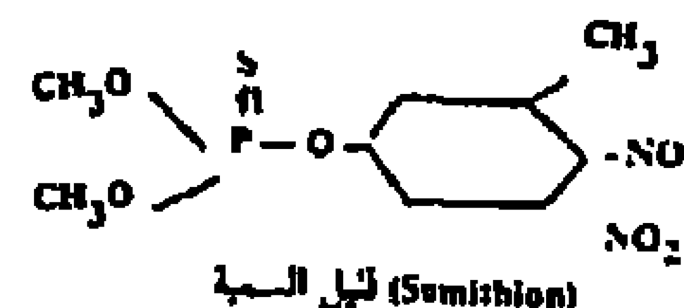












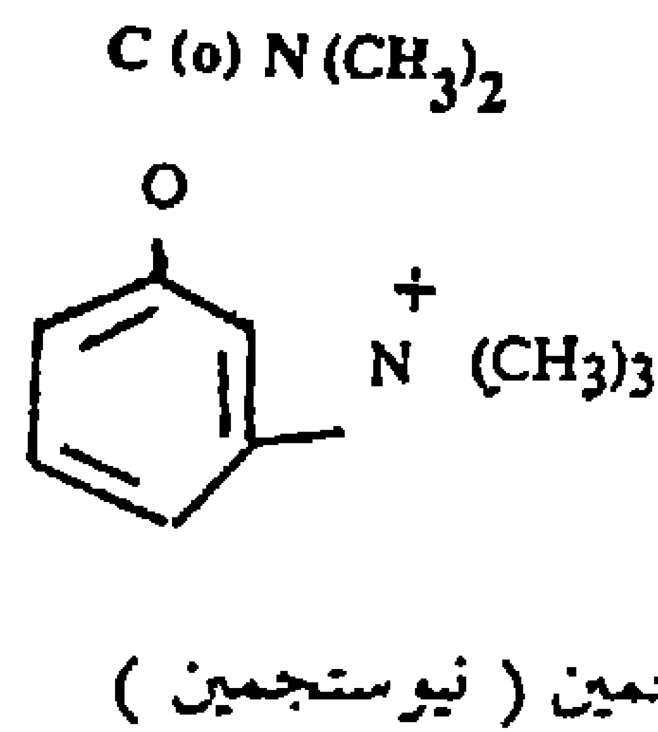
طريقة فعل المبيدات الفوسفورية

لقد سبق تناول هذا الموضوع بالتفصيل والاشارة الي ان الهدف الرئيسي لهذه المركبات داخل أجسام الحشرات او الحيوانات او الانسان هو انزيم الكولين استريز في الجهاز العصبي. وتقوم المبيدات بإحداث درجات مختلفة من تثبيط نشاط هذه الإنزيمات مما يؤدي الي تراكم الوسيط الكيميائي المعروف بالإسيتايل كولين فيسبب الشلل والموت للحشرة.

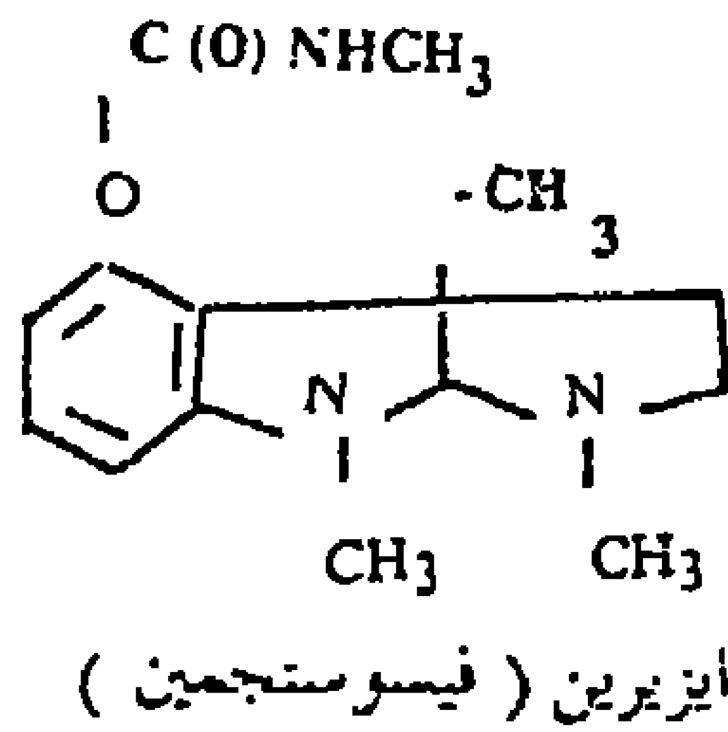
ثالثا: تطوير وتخليق مبيدات الكاربامات كمبيدات تكافح الافات الحشرية

١- مقدمة:

في عام ١٨٦٤ تمكن البحاث من عزل المواد السامة الفعالة من النباتات، وهي الفيسوستجمين، او الايزيرين. وتم اجراء العديد من الدراسات التوكسيكولوجية عليها. حتي عام ١٩٢٥ لم يكن التركيب الكيميائي لهذه السموم مؤكدا، حتي تمكن العالمان Stedman and Barher من اكتشاف طبيعة التركيب علي انه احد استرات مشتقات حامض الكارباميك يداك (أ) ن يد٢. ولم تعرف كيفية احداثه للتاثير السام حتي عرفت طبيعة الوسيط للكيميائي الاسيتايل كولين، ودورانزيم الكولين استريز في تحليله. في عام ١٩٣٠ اثبت Engelhart & Loewi ايقاف الايزيرين لنشاط هذا الانزيم. قبل هذا الاكتشاف، وفي عام ١٩٢٦ قام Stedman بدراسات مكثفة عن مشتقات الايزيرين، وثبت ان اكثرها كفاءة هو البروستجمين.



بروستجمين (نيوستجمين)



ايزيرين (فيسوستجمين)

توجد جميع الكاربامات الدوائية في صورة متأينة، او قابلة للتأين، ولهذا السبب لا تحدث تاثيرات سامة علي الحشرات. في عام ١٩٤٧ توصلت شركة جايجي السويسرسة الي اكتشاف اول مبيد حشري كارباماتي. وتوالت المركبات التابعة لمجموعة ال N-dimethyl carbamates ، نظرا لان خطوات التخليق تحول دون تجهيز مركبات N-methyl. من مركبات المجموعة الاولي: الايزولان – الديميتان – البيرولان – الديميتيلان والبيرامات – وبعد عشر سنوات امكن التغلب علي صعوبات

تخليق مركبات المجموعة الثانية، ومن اهمها: مركبات السيفين والزيكتران، والميسيرول، وباير ٣٩٠٠٧ ، وهوكر HRS 1422 وهيركيوليز AC 5727.

تعتبر هذه المركبات قريبة الشبه الي حد كبير من المبيدات الفوسفورية العضوية من حيث الفعل البيولوجي، واحتمالات تكوين السلالات المقاومة لفعلها بين مجاميع الافات المستهدفة، وكذلك مناهضتها لنشاط انزيم الكولين استريز. يرتبط نشاط هذه المركبات بدرجة كبيرة بالمواضع الاحلالية علي الجزئ الاساسي، وكذلك التشابه الفراغي لكل منها، ويحدث ذلك بدرجة اكبر من المبيدات الفوسفورية العضوية. وهي جميعا مشتقات حامض الكرباميك (اميد احادي لحامض الكرنيك)، ولذلك تعتبر استرات واميدات معا، وهذا يجعلها سهلة التحلل المائي القلوي والحامضي، والتركيبات التي نجحت تجاريا في مجال مكافحة الافات تتبع ثلاثة اقسام هي:

(١)ن – ميثيل كاربامات الفينول (الكارباريل – الميتالكامات).

(٢)ن – ميثيل كاربامات الاوكسيم (اللانيت).

(٣)ن – ميثيل كاربامات ، ن – ن – دايميثيل كاربامات للمركبات الحلقية الايدروكسيلية غير المتجانسة (كاربوفيوران) ، وتركيباتها كما يلي:

***ميثيل كاربامات الفينول**	رأ . ك أ ن يد ك يد٣
(ر)	(الاسم الشائع)
١- نافثيل	كارباريل (سيفين)
٣- ميثيل فينيل	MTMC
٢- ايزوبروبيل فينيل	ايزوبروكارب
٢- ايزوبروبوكسي فينيل	بروبوكسر
*ميثيل كاربامات الاوكسيم	ر = ن أ . ك أ ن يد ك يد٣
(الالدهيد الاساسي)	(الاسم الشائع)

٢- ميثيل – ٢ (ميثيل ثيو) بروبيونالدهيد   الديكارب (التيميك)

١- (ميثيل ثيو) اسيتالدهيد   ميثوميل (لانيت)

***ميثيل كاربامات المركبات الحلقية غير المتجانسة**

(ر)   ر أ . ك أ . ن يد ك يد٣ (الاسم الشائع)

٣,٢ – ديهيدرو – ٢,٢ – دايميثيل كربوفيوران

بنزفيورات – ٧ بيل

*دايميثيل كاربامات المركبات الحلقية غير

المتجانسة (ر)   ر أ . ك أ . ن (ك يد٣)٢

(الاسم الشائع)

٦,٥ – دايميثيل – ٢ – دايميثيل امينو   بريميكارب

بريميدين – ٤ – بيل

الصفات المميزة لمركبات الكاربامات ودور التركيب الكيميائي في الفعل والثبات

١) تتميز معظم مركبات هذه المجموعة بالذوبان العالي في الماء بدرجة تفوق المبيدات الفوسفورية والكلورينية. وهذه الخاصية تؤثر بدرجة كبيرة علي سلوكها في البيئة.

٢) للعديد من مركبات الكاربامات فعل جهازي، كما في حالة التيمبك، واللانيت وغيرها.

٣) تعاني هذه المركبات من التحلل بفعل الحرارة ، ومن ثم يكون معظمها قليل الثبات في البلاد الحارة. ويمكن تقليل هذه الخاصية بزيادة الاستبدال علي النيتروجين.

٤) تتعرض هذه المركبات لظاهرة التحلل المائي ، وبالتالي فقد الفعالية البيولوجية. ويرتبط ذلك بدرجة الاستبدالات علي النيتروجين ، كما في الانهيار الحراري.

٥) مركبات الكاربامات شديدة السمية علي الثدييات في حالة بعض المركبات الاصلية، وغالبا مع نواتج تمثيل المركبات في الوسط الموجودة فيه.

٦) المبيدات الكارباماتية مناهضات لفعل انزيم الكولين استريز ، كما في حالة المبيدات الفوسفورية.

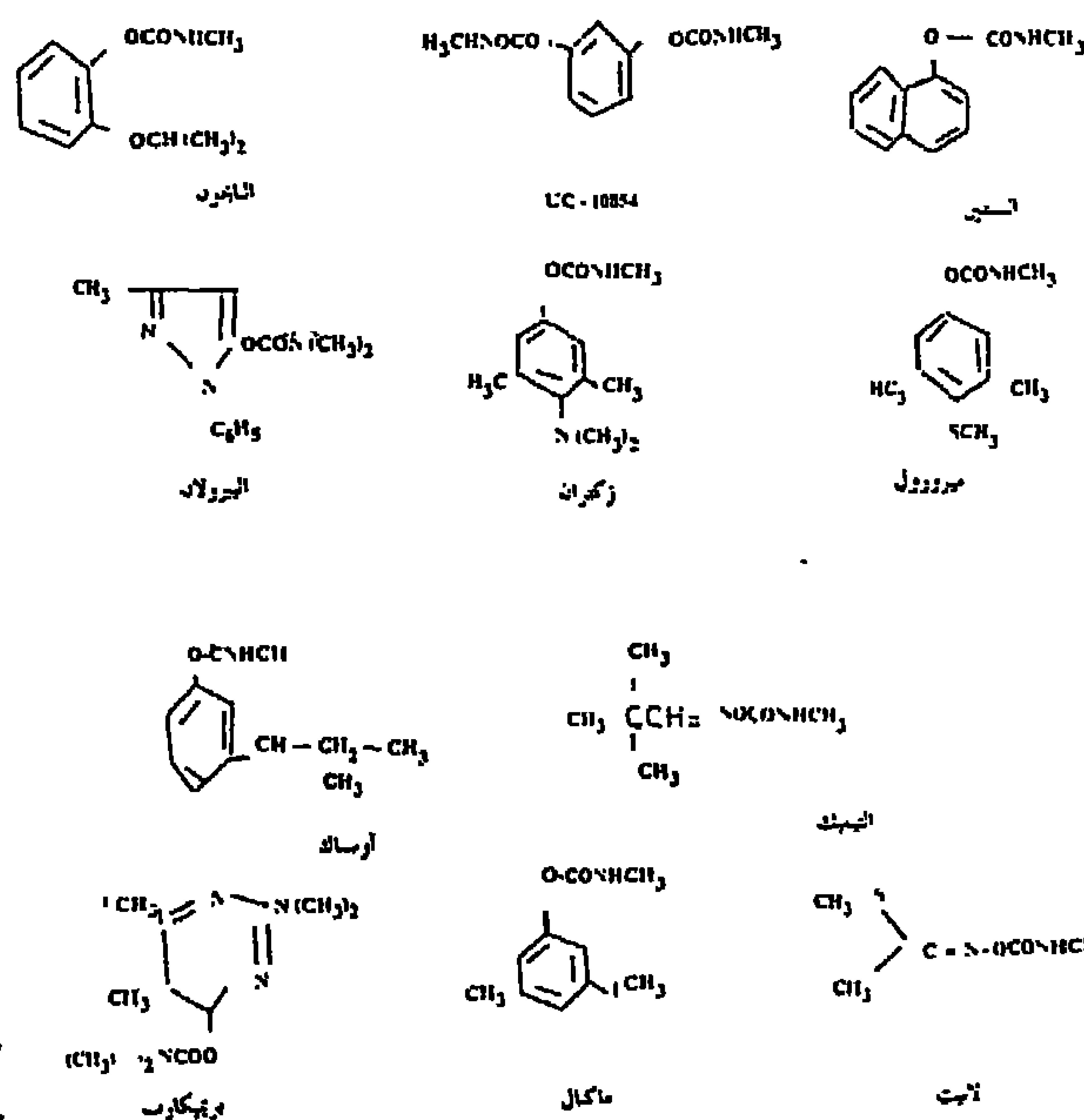
٧) تتفاعل الكاربامات مع الامينات والامونيا ، وتعطي اليوريا.

٨) تحدث عملية كربكسلة لهذه المركبات ، مما يؤثر علي السلوك والفعل البيولوجي.

سمية الكاربامات Toxicity of carbamates

تظهر الكاربامات اتجاهات شاذة فيما يتعلق بالسمية الاختيارية للحشرات، ولهذا فهي لا تعتبر مركبات متعددة الاستخدامات، كما انها ليست واسعة الانتشار. وللتدليل علي ذلك .. نذكر قيم الجرعات النصفية القاتلة LD_{50} بالجزء في المليون ١ (براغيث الماء)، ٣ (خنفساء الفول المكسيكية)، ١٥٠ (العنكبوت الاحمر ذو النقطتين)، ٥٠٠ (حوريات الصرصور الامريكي)، ٣٠٠ (الذباب المنزلي).

اهم المركبات الكارباماتية شائعة الاستخدام



كيفية احداث الكاربامات للاثر السام Mode of action of carbamates

من الثابت ان الكاربامات السامة مثبطات قوية لانزيم الاسيتايل الكولين استريز. حتي مع الكاربامات غير المتاينة لم يتاكد وجود علاقة عامة بين مناهضة الكولين استريز، والفعل الابادي علي الحشرات. فقد وجد العالم Casida وزملاؤه ان مركبات، مثل P-nitrophenyl isopropylcarbamate ، مناهضات قوية للانزيم، ولكنها غير سامة للذباب المنزلي، وعلي العكس من ذلك .. مركبات dimethylcarbamate fluoride

ضعيفة التاثير علي الكولين استريز ، ولكنها شديد السمية علي الذباب المنزلي. وعدم الفعل الابادي علي الحشرات في المركبات القوية التاثير علي انزيم الكولين استريز يعزي الي سرعة تمثيل وانهيار هذه المركبات داخل اجسام الحشرات. علي الجانب الاخر .. قد تحدث تقوية او تمثيل تنشيطي للمناهضات الضعيفة للانزيم محدثة سمية عالية علي الحشرات. هذا التناقض يلقي شكوكا حول علاقة الموت بتثبيط انزيم الكولين استريز في حالة مركبات الكاربامات. في النهاية اتفق علي ان الكاربامات تقتل الحشرات والثدييات عن طريق تثبيط نشاط الكولين استريز.

جدول (٣-١) يوضح سمية الكاربامات المحتوية علي مجموعة او مجموعتي ميثيل للحشرات والفئران. في معظم هذه المركبات اتضح ان ضررها قليل فيما عدا الايزولان الذي يحدث ضررا ، ولكنة اقل من المبيدات الفوسفورية العضوية.

جدول (٣-١): سمية الميثيل والداي ميثيل كاربامات للحشرات والفئران.

مركبات الكاربامات	الجرعة النصفية القاتلة (ميكروجرام / جرام)			الجرعة القاتلة عن طريق الفم ميكروجرام/جم علي الفئران
	الذباب	النحل	الصرصور الامريكي	
الميثايل كاربامات				
m-isopropylphenyl	٩٠	١,٠	١٥	١٦
o- isopropylphenyl	٩٥	٢,٨	اكثر من ١٣٠	٥٠٠
o- isopropylphenyl	٢٦	٠,٨	١١	٢٥٠
m-sec-Butylphenyl	١٠٠	٠,٦	٥٢	٣٠
Zectran	٦٠	٠,٦	اكثر من ١٣٣	٦٠
Mesurol	٢٤	١,١	اكثر من ١٣٣	١٠٠
Carburol	اكثر من ٥٠٠	٢,٣	اكثر من ١٣٣	٥٤٠
الداي ميثايل كاربامات				
Dimeton	٣,٢	-	-	١٥٠
Isolan	٢٥	١٣	-	١٣
Pyrolan	٣,٢	١٣	-	٩٠

رابعا: تطور وتخليق البيرثريودز كمبيدات تكافح الافات الحشرية

١- بعض الصفات الاساسية للبيرثرينات الطبيعية والبيرثريودز المخلقة

لكي يسهل فهم طبيعة البيرثرينات المخلقة يجب التنويه الي بعض الصفات الاساسية للبيرثرينات الطبيعية، او لكليهما معا، والتي تتمثل في النقاط التالية:

١. الجزئ يتكون من استر (حامض عضوي مع كحول بينهما رابطة الاستر)، وجدت في مستخلص زهور البيرثرم اربعة مركبات استرات هي: البيرثرين(١)، والبيرثرين (٢) ، والسنيرين (١) ، والسنيرين (٢) كما سياتي ذكرها بعد ذلك ، وكلها تحتوي علي الشق الحامضي لحامض الكريزانثيم.

٢. جميع البيرثرينات والبيرثرويدات ذات تاثير صارع نسبي علي الحشرات.

٣. جميع البيرثرينات والبيرثرويدات قليلة الذوبان في الماء، كما في المبيدات الكلورينية، لذلك لا يوجد بينها حتي الان مركب يسلك سلوكا جهازيا.

٤. جميع البيرثرينات والبيرثرويدات ذات كفاءة قاتلة عالية ضد الحشرات المستهدفة، ولكنها قليلة السمية علي الانسان والحيوان، بمعني ان لها معامل امان عاليا جدا.

٥. جميع هذه المركبات تؤثر علي الجهاز العصبي المركزي (التاثير القاتل) والجهاز العصبي الطرفي (التاثير الصارع). ولقد ثبتت علاقة التاثير السام بعملية تبادل الصوديوم والبوتاسيوم خلال الغلاف العصبي للحشرات او حيوانات التجارب، كما ثبتت علاقة السمية بالانزيمات التي لها علاقة بانتاج الطاقة، مثل: ال ATP-ase.

٦. جميع هذه المركبات الطبيعية والمخلقة ذات سمية عالية علي السمك.

٧. جميع هذه المركبات سواء الطبيعية ام المخلقة تحدث هياجا نسبيا علي الجلد ، ولكن هذا التاثير مؤقت.

٨. جميع المركبات الطبيعية ومعظم المركبات المخلقة تتكون من مخاليط من عدة مشابهات ومشتقات تختلف تبعا لعدد ذرات الكربون غير المتماثلة الموجودة في الجزئ، وكذلك درجة عدم التشبع في الجزئ.

٢-التطور التاريخي للبيرثريودز المخلقة والمصنعة

لا يمكن الكلام عن تاريخ البيرثرينات الطبيعية والبيرثريودز المصنعة في القرن العشرين، دون التطرق الي التطور التاريخي للبيرثرينات. في عام ١٨٨٥ ، أي منذ حوالي ١١٧ عاما، ادخل نبات الكريزانثيمم Chrysanthemum cinerariaefolium الي اليابان ويوغسلافيا، ومن ثم بدأت زراعة البيرثرم. وفي عام ١٩٣٠، وقبل الحرب العالمية الثانية، اصبح البيرثرم واحدا من اهم صادرات اليابان، علاوة علي الحرير، وبلغ الانتاج السنوي حوالي ١٣,٠٠٠ طن تمثل ٧٠% من الانتاج العالمي، وتم تصدير ثلثيهما الي الولايات المتحدة الامريكية. في عام ١٩٤٠ ، وبعد الحرب مباشرة، نقص انتاج البيرثرم بدرجة شديدة لاستغلال الارض في زراعة المحاصيل الغذائية. تطور استخدام البيرثرم في مكافحة البعوض بتصنيع اللفائف Coils واستخدامها علي نطاق واسع في اليابان والبلدان الاستوائية. ولما كان الطلب كبيرا والانتاج قليلا، بدأت الابحاث في معامل شركة Sumitomo اليابانية لتخليق البيرثرينات الطبيعية، وقد كللت هذه الجهود بالنجاح، وتم الانتاج علي المستوي التجاري للمركب allethrin الذي سوق تحت الاسم Pynamin عام ١٩٥٣ ولقد لاقي هذا المركب نجاحا كبيرا في عمل لفائف مكافحة البعوض، لان معدل تبخره احسن من المركب الطبيعي، كما استخدم في عمل المدخنات الكهربائية، وذلك بتشبيع الورق، واستخدام مصدر حراري، وهذا لايمكن عمله مع البيرثرم الطبيعي.

في عام ١٩٦٥ تمكنت نفس الشركة من انتاج مركب التترامثرين او النيوبنيامين Neo-pynamin، وبعد ذلك تمكنت شركة Russel-Uclaf الفرنسية من تطوير عملية تحضير ال Bio-allethrin، وال S-Biol، وهي مشابهات مركب ال allethrin. وفي عام ١٩٦٥ اكتشف Dr-Elliot بمحطة ابحاث Rothamsted مركب ال resmethrin، وال bioresmethrin والتي تصنع حاليا بواسطة Russel-Uclaf وPenik وSumitomo. في عام ١٩٦٨ اكتشفت شركة سوميتومو مركبي ال d-phenothrin، وphenothrin، والتي ادت للكشف عن بيرثريودز ثابتة في

الضوء، والتي استخدمت في عمل الايروسولات والمحاليل الزيتية كمواد قاتلة او صارعة مع المنشطات او بدونها، ولكنها لم تفيد في حماية النباتات من الحشرات لقلة ثباتها.

في بداية السبعينات بزغ فجر وجود البيرثريودز الصناعية الثابتة ضد التحلل الضوئي، والتي تصلح في مجال الزراعة. لقد تمكن العلماء J-Farkas, Czecho-Slovak من اكتشاف الحامض dichlorovinyl crysanthemic واطلق عليه حامض Farkas acid، ثم اكتشفت الشركة اليابانية مركب السوميسيدينFenvalerate والمحتوي علي الكحول 3-phenoxy-cyano-benzyl ، والحامض isopropyl-4-chlorophenyl acetic acid.

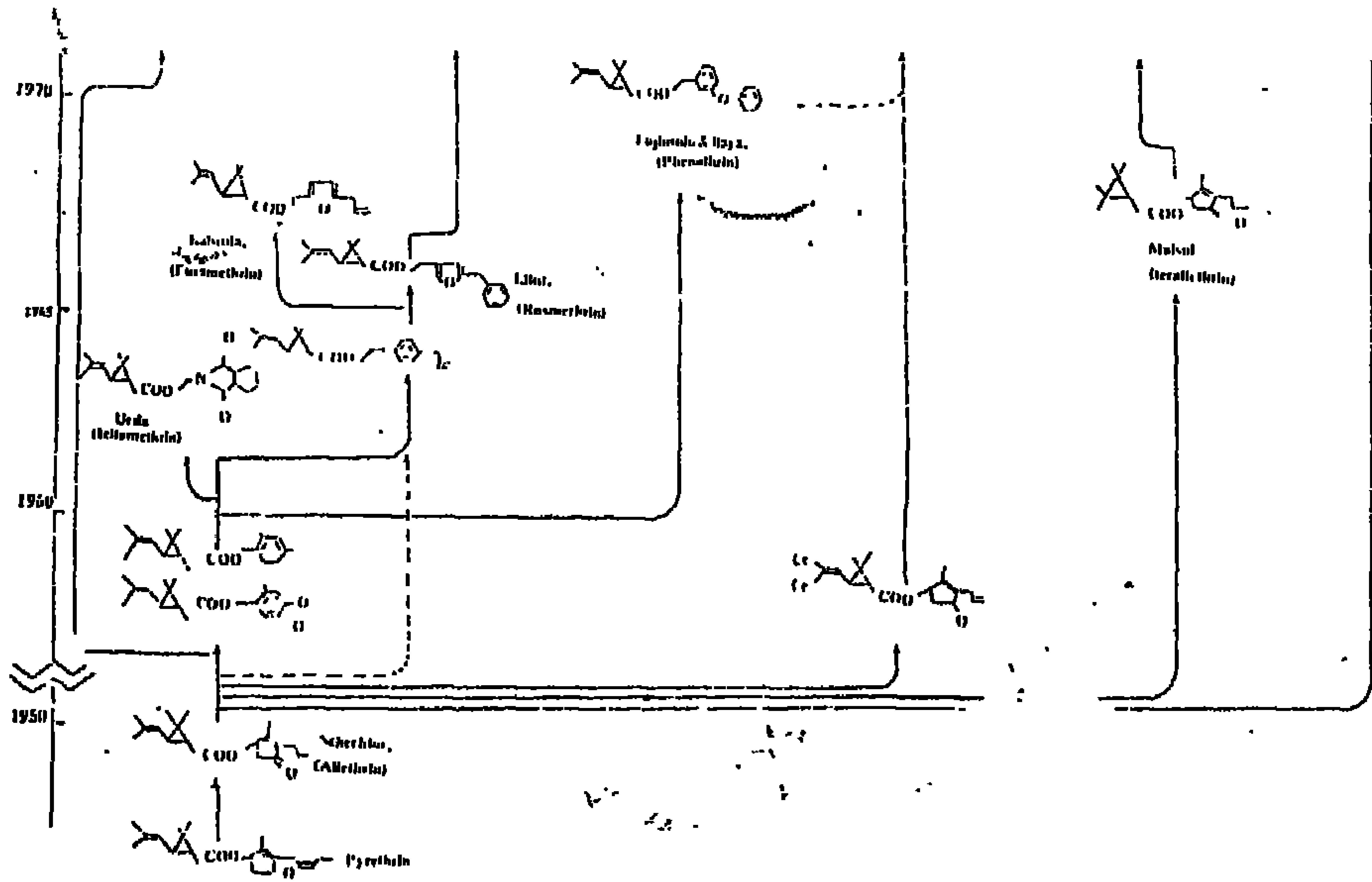
بعد ذلك اكتشفت المركب NRDC 149 (Cypermethrin) ، والمركب NRDC 161 (Decamethrin). ويعتبر الربع الاخير من القرن العشرين عصر البيرثريودز. ومازالت الابحاث مستمرة للحصول علي مركبات جديدة تساهم في زيادة الانتاج الزراعي والحيواني ، وتقضي علي الافات التي لها علاقة بصحة الانسان وحيواناته كما يتضح في الاشكال (٣-١٦ ، ٣-١٧ ، ٣-١٨).

٣- تركيب البيرثريودز المخلقة والمصنعة

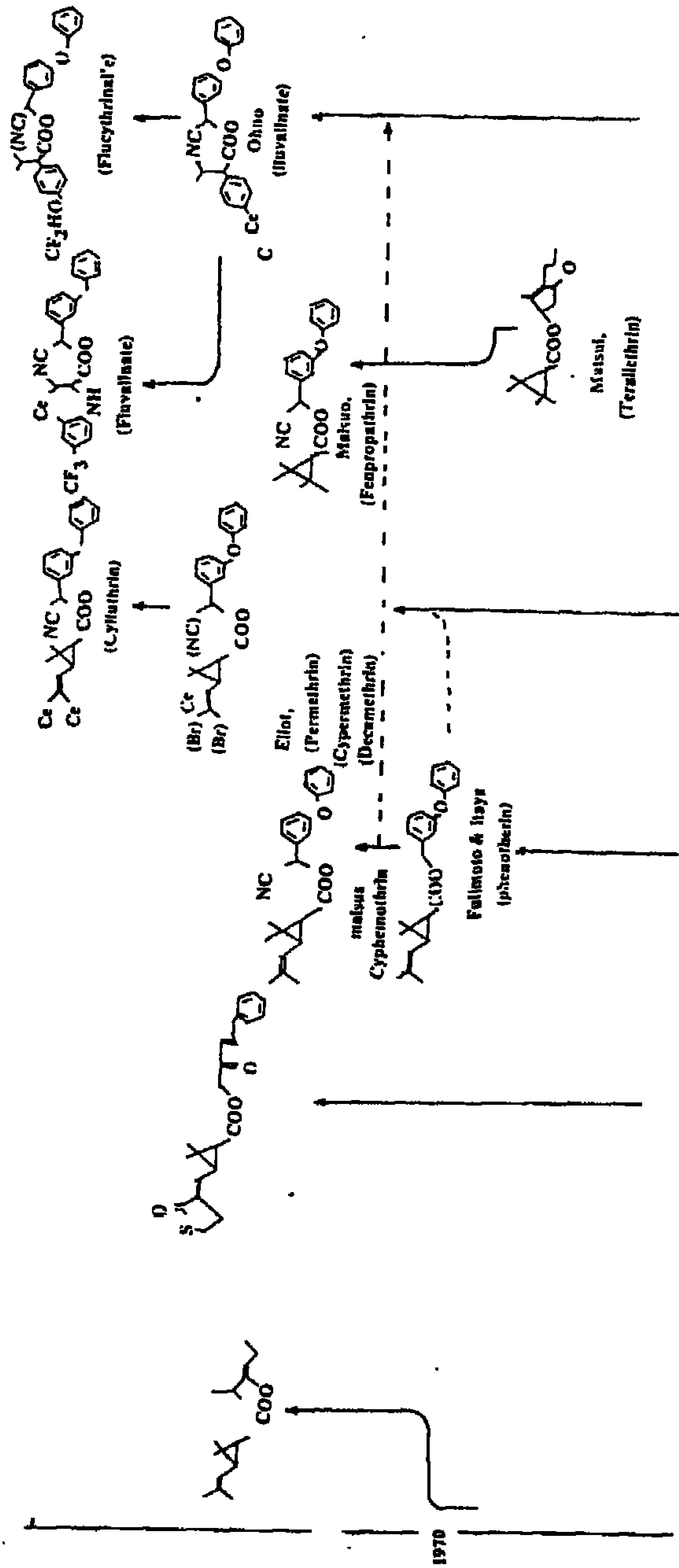
الان نتكلم عن تركيب البيرثريودز المخلقة ومشابهاتها الفراغية والضوئية، حيث ان حامض الكريزانثيمم ومشتقاتة لها مشابهان فراغيان هما:السيس Cis، والترانس trans ينتجان من الترتيب الفراغي لمجاميع الايزوبيوتينيل والكربوكسيل، وكذلك المشابهات الضوئية (+) او (-) التي تنتج من اعادة الترتيب المطلق S , R للمجاميع الاحلالية علي ذرتي الكربون رقمي ١ ، ٣ في حلقة السيكلوبروبان. وفي حالة حامض ٤ - كلوروفينايل فاليرك (cl-Vacid) يكون له مشابهان ضوئيان (+) ، (-) ، او (S)، (R)، كما في حالة كحول ٣ - فينوكسي بنزيل (Pbalc). ونتيجة لوجود المشابهات الفراغية والضوئية لكل من الشق الحامضي والكحولي في المركب الواحد علي اعداد

مختلفة من المشابهات، وعلي سبيل المثال يكون للفينفاليرات اربعة مشابهات ضوئية: SS ، و SR ، و RS ، و RR.

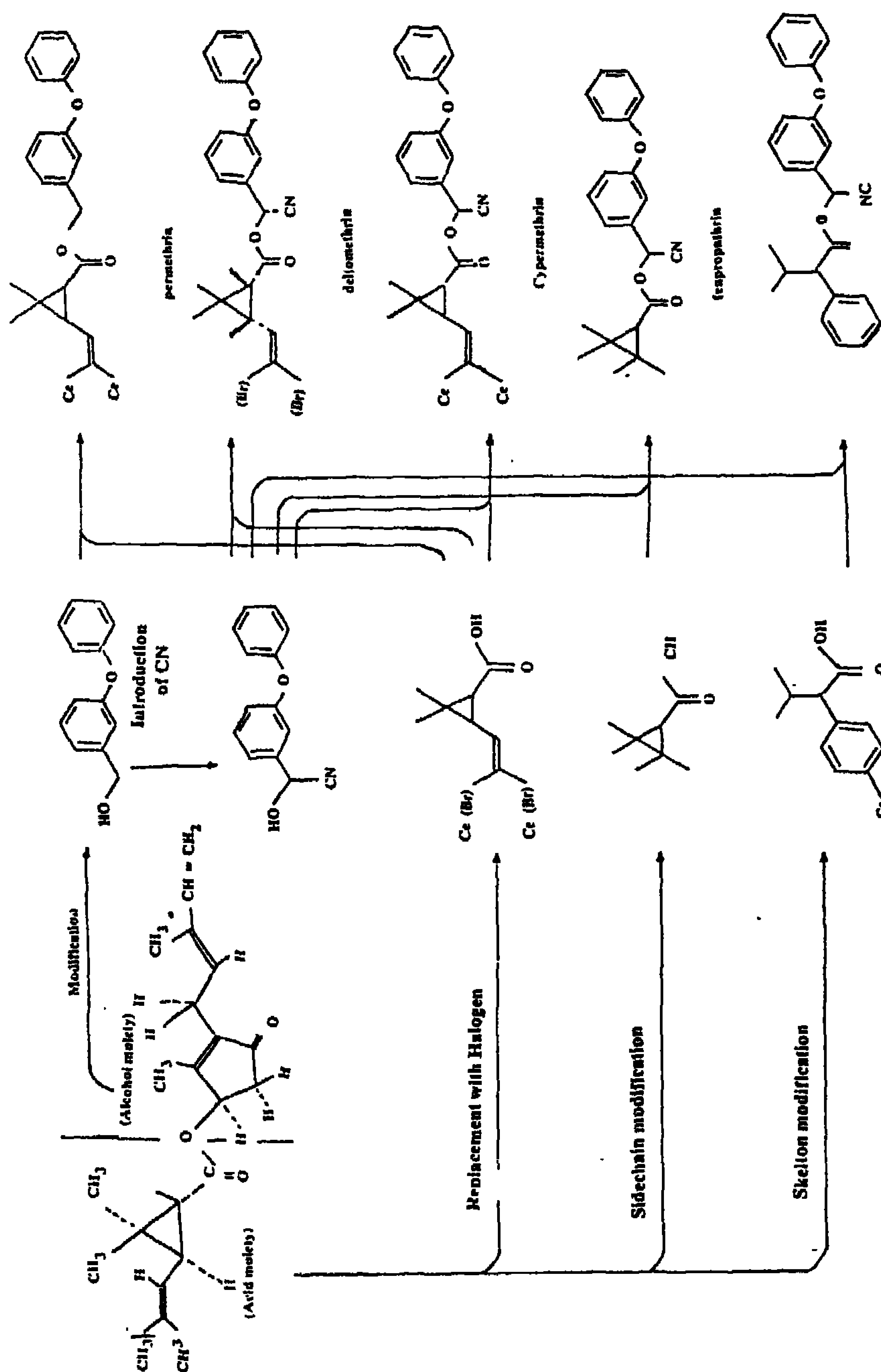
شكل (٣-١٦)يوضح تركيب البيرثرينات الطبيعية الموجودة في زهور نبات الكريزانثيمم ، وهي جميعا تحتوي علي الشق الحامضي الكريزانثيمويل ، ولكنها تختلف تبعا للشق الكحولي.



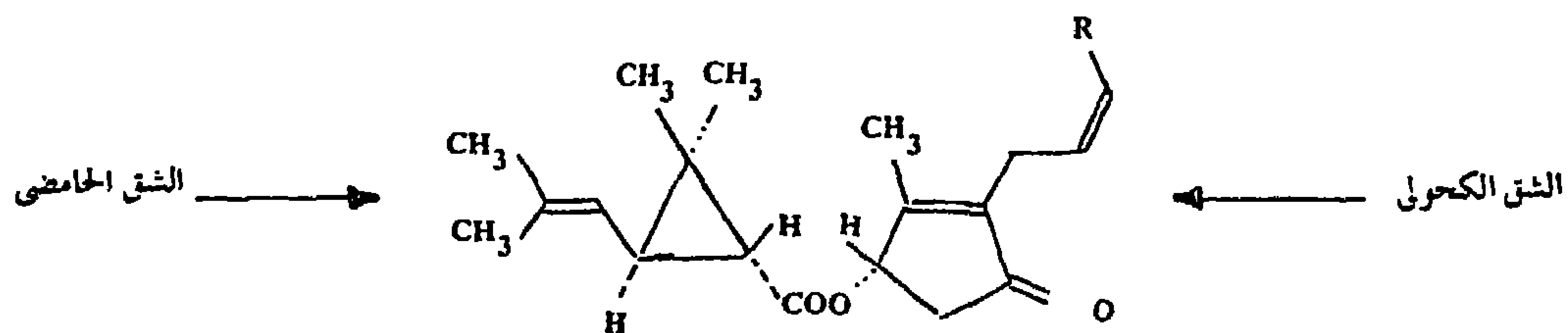
شكل (٣-١٦): مراحل البيرثرينات المخلقة في الفترة من ١٩٤٠ حتي ١٩٧٠



شكل (٣-١٧): مراحل تطور البيرثرينات المخلقة في الفترة ١٩٧٠ حتى ١٩٨٠



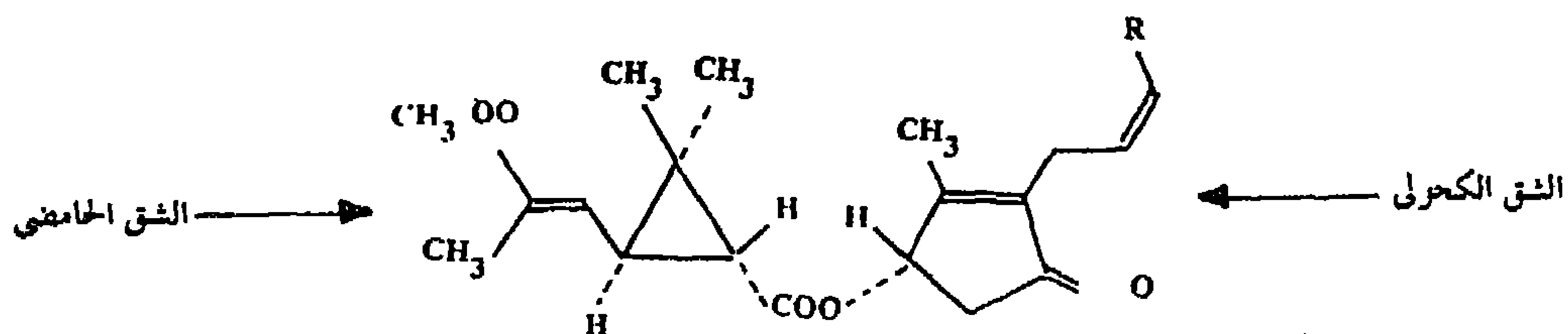
شكل (٣-١٨): تخليق البيرثرينات المخلقة الحديثة في البيرثرين (I)



. Pyrethrin I — $CH = CH_2$

josmolin I — $CH_2 CH_3$

Cinerin I — CH_3

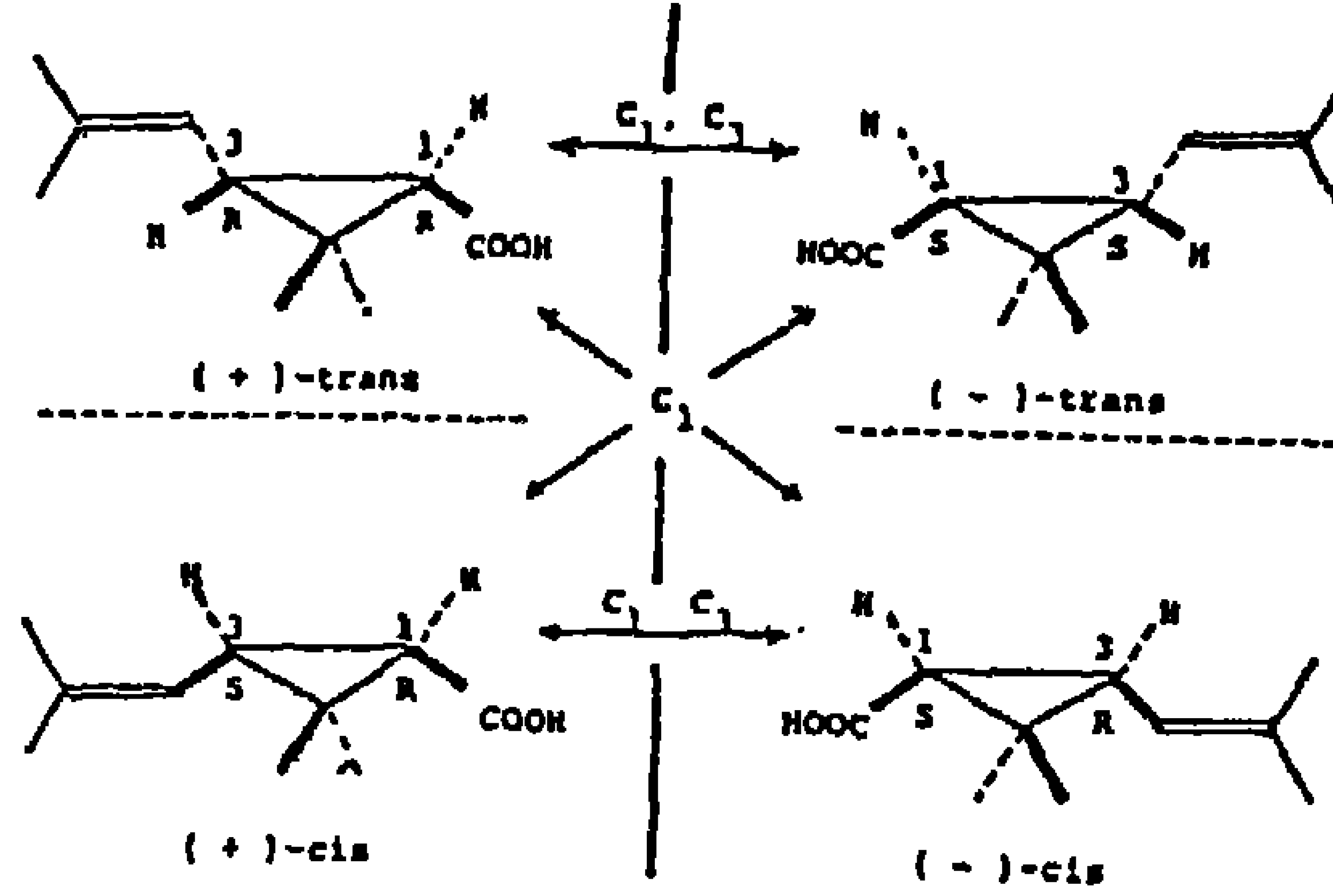


Pyrethrin II — $CH = CH_2$

jasmolin II — $CH_2 CH_3$

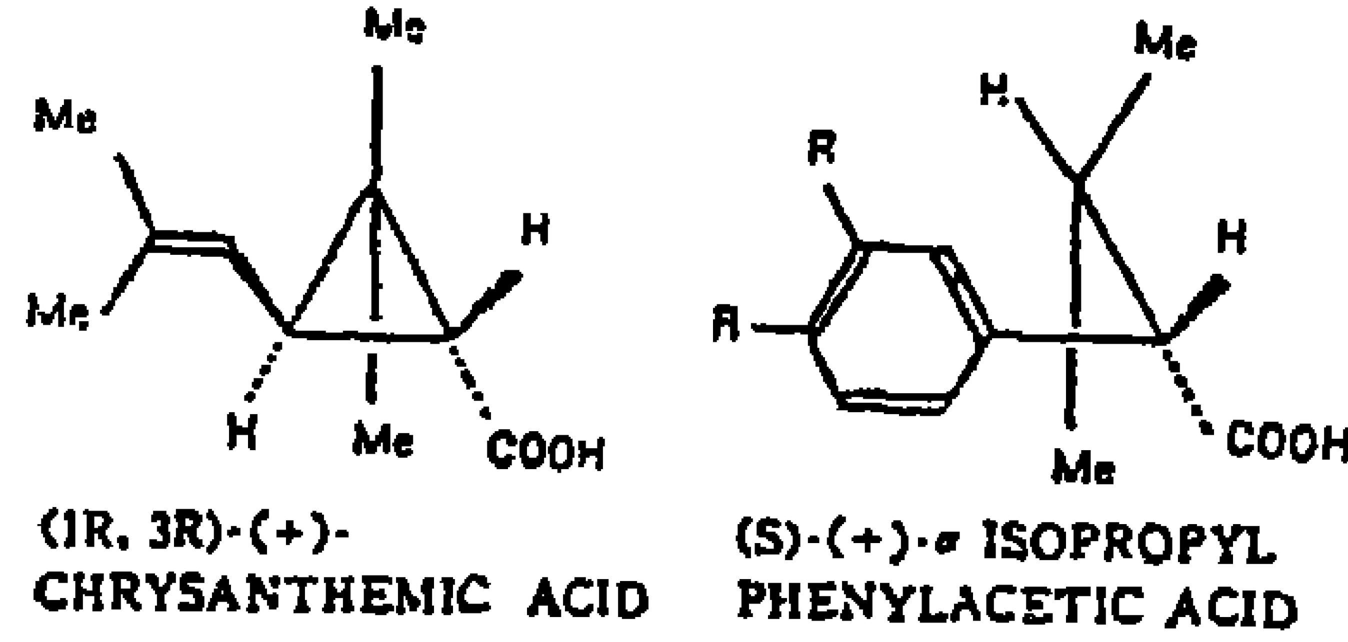
Cinerin II — CH_3

شكل (٣-١٩): اهم البيرثرينات المخلقة المحتوية علي شق حامض الكريزانثيمم



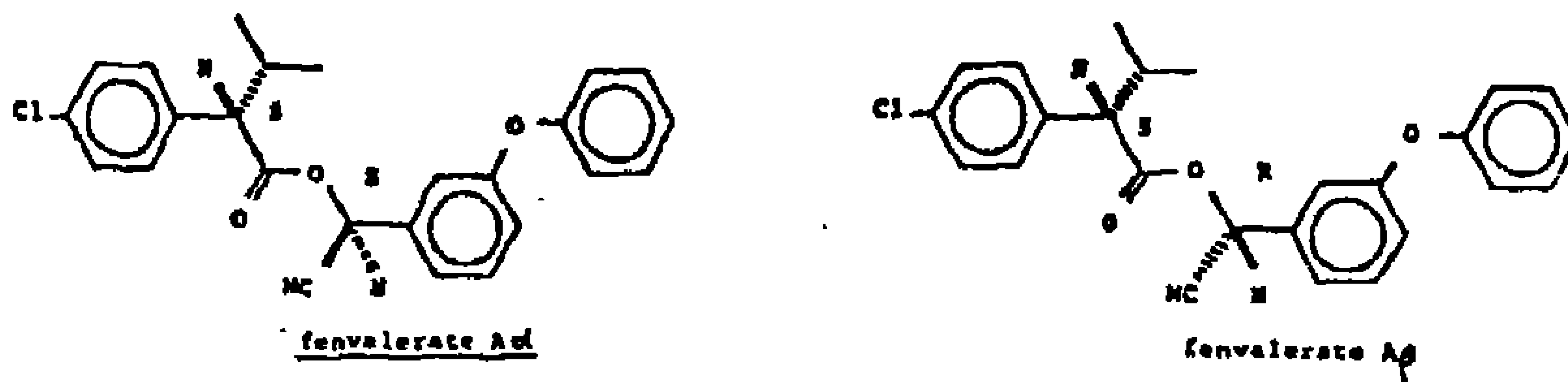
شكل (٣-٢٠) يوضح المشتقات الفراغية لحامض الكريزانثيمم ..

هذه الصورة توضح التناسق الحزيئي ودوره في تكوين المشابهات في حامض الكرايزانثيمم ، وكذلك الفينايل ايزوفاليرك اسيد.



جدول (٣-٢) يوضح الفعل البيولوجي والتاثيرات السامة للمشابهات الفراغية عند تواجدها منفردة او مخلوطة لمركب الفيفاليرات ... ولقد فضل المؤلفان وضعه باللغة الانجليزية كما هو ، حتي يسهل الفهم والمقارنة.

جدول (٣-٢): الفعل البيولوجي والتاثيرات السامة للمشابهات الفراغية لمركب الفينفاليرات.



Isomer code	Abs. configuration		Biological activites		Animal toxicities		Physical properties
	Acid	Alcohol	Insecticidal[1)]	Chlorotic[2)]	Mammal[3)]	Fish[4)]	
Aα	S	S	4	Nil	4	4	Mp. 60°
Aβ	S	R	0.3	0.5	-	2~3	Liquid
A	S	R, S	2	0.25	2~3	2~3	Liquid
Bα	S	S	0.01>	0.25	-	0.01>	Liquid
Bβ	R	R	0.01>	4	-	0.01>	Mp. 60°
B	R	R, S	0.01>	2~3	0.01>	-	Liquid
Y	Aα: Bβ=1:1		2	2	2~3	2	Mp. 40°
fenvalerate	A : B = 1:1		1	1	1	1	Liquid

Note: 1) relative potency against housefly or cabbage army worm.

2) relative chlorotic efficacy to tomato or Chinese cabbage at 100~1.600 ppm.

3) relative acute oral toxicity against mouse at LD_{50} value.

4) relative acute toxicity against killiefish at TLM value.

٤- اساس تقييم كفاءة البيرثرينات المخلقة ومكونات الاسترات

تقيم كفاءة أي بيرثرويدز جديد علي اساس نسبي ، بالمقارنة مع كفاءة المركب الطبيعي البيرثرين (I)، والذي قدرت الجرعة النصفية له LD_{50} بمقدار ٠,٣٣ ميكروجرام/ انثي الذباب المنزلي. من المعروف ان البيرثرين (II)، الموجود مع الاول (I) دائما هما المكونان الرئيسيان للبيرثرم الطبيعي. ويعتبر الاول مادة قاتلة ، والثاني

يعتبر مادة مسببة للصرع Knock-down ، وكلها ذات تركيب حلقي لاسترات حامض الكريزانثيمم مع البروبان بها مجموعات ميثيل علي ذرة الكربون الثانية ، وسلسلة جانبية غير مشبعة علي ذرة الكربون الثالثة في الوضع trans في الاسترات الطبيعية ، بينما تكون في الوضع cis مع المركبات المخلقة. الوضع النسبي في الفراغ للمجاميع الاحلالية عند مركز حامض الكربوكسيليك C-I في غاية الاهمية ، حيث ان المركبات ذات الوضع الفراغي المعاكس (S) تكون اقل فاعلية. والحامض في كل استر يرتبط بكحول ثنائي تكون فيه مجموعة الايدروكسيل (ايد) جزءا من حلقة السيكلوبنتنولون كما في البيرثرين I,II ، او يرتبط من خلال ذرة الكربون الرباعي مع الحلقة العطرية. هذا واضح في تركيب البيرثرين I,II.

لقد اتفق العلماء علي ان الشق الكحولي ، وكذا الحامضي يكونان ذوا تاثير فعال فقط عندما يرتبطان مع بعضها، ومن ثم تصبح رابطة الاستر في غاية الاهمية، كما ان وجود مجاميع الميثيل في الوضع gem علي حلقة السيكلوبروبان ضروري لاحداث الاثر الفعال، وبالتالي فان تشبيع السلاسل الجانبية في كل من الشق الكحولي والحامضي يحد من الفاعلية. اما عدم التشبع الدايني Dienic في السلسلة الكحولية الجانبية، فهو غير ضروري في تحديد الفاعلية، ومن هنا اتضحت اهمية سلسلة الكحولات ذات التركيب 3-phenoxy benzyl في البيرثرينات الحديثة، وبعد ذلك توالي الكشف عن بيرثرينات ذات سلاسل مفتوحة، مثل السيكلوبروبان كربوكسيلات، حيث ترتبط مجموعتا الميثايل الخاصة بالسيكلوبروبان علي صورة ايزوبروبايل مع مركز غير مشبع علي ذرة الكربون الخاصة بالحامض.

من المعروف ان البيرثرينات الطبيعية والمصنعة ذات جزئيات مرنة، ومن ثم يتوقف تاثيرها الفعال علي المجاميع الاحلالية الموجودة علي المراكز الهامة، لان أي تغيير فيها يحدث خللا في سلوك المركب وتنسيق ذراته، وبالتالي فعاليته. لقد وجد ان اهم المراكز التي تحدد الفعل الابادي علي الحشرات هو ذرة الكربون غير المتماثلة chiral في الشق الحامضي، والتي ترتبط بها مجموعة الكربوكسيل، كذلك تتوقف

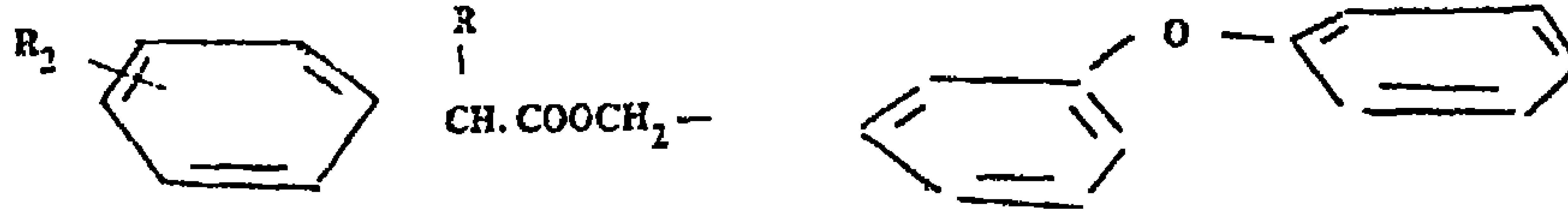
كفاءة استرات السيكلوبروبان كربوكسيليك اسيد لاي احلال علي ذرة الكربون الثالثة في السلسلة الجانبية. هذا يوضح ان السلسلة الجانبية للحامض المرتبطة بذرة الكربون الثالثة لحلقة السيكلوبروبان هي المكان الذي يؤثر أي تغيير فيه بدرجة كبيرة علي الفعل الابادي علي الحشرات، ويؤثر ذلك علي الفعل الصارع. قد سبق القول ان رابطة الاستر تمثل اهمية كبيرة في تحديد كفاءة المركبات نتيجة لتغيير شكل الجزئ، كما قلنا ان البعض من عدم التشبع في السلسلة الجانبية للشق الكحولي مطلوب للحصول علي بيرثرينات قوية ، ولكن أي تغيير – ولو طفيف – في ذلك يقلل من الفاعلية ، كذلك فان حدوث التشابه بالحرارة Thermal isomerization للبيرثرين (I) يغيره الي مركب (trans-cis) قليل الفاعلية.

يبرز الان سؤال مثير لابد للابحاث القادمة ان تحاول القاء الضوء عليه، وهو هل يكون الجزئ المكتمل التكوين فعالا عند اللحظة الاولي للتلامس، او يكون رابطة معقدة بسلسلة من الخطوات المتتابعة بعد الملامسة الاولي عند احد المراكز النشطة، وهو ما يعرف بافتراض Zipper concept.

الجدول (٣-٧) يوضح العلاقة بين التركيب الكيميائي والفعالية لبعض مشتقات ٣ – فينوكسي بنزيل الفا الكيل فينيل اسيتات ضد الذبابة المنزلية.

لقد اثبتت الابحاث ان اهم المراكز الموجودة في الجزئ، والحساسة للاكسدة بفعل الضوء، هي السلسلة الجانبية لحمض الكريزانثيمم. ولقد ادي ذلك الي الكشف عن مركب resmethrin ، وهو شديد الثبات للتحلل الضوئي، حيث تم احلال حلقة عطرية محل الجزء الحساس للضوء في السلسلة الجانبية غير المشبعة. كما ثبتت شدة حساسية مجموعة ال Cis-pentadienyl.

جدول (٣-٣) العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية لبعض مشتقات ٣ - فينوكسي بنزيل الفا الكيل اسيتات.



المركب	مجموعة	مجموعة	الفعالية النسبية بالمقارنة بالبيرثرين
١	راثيانول	٤ - ميثايل	١٤٨
٢	ايثان	٤ - بروم	١٥٨
٣	ايزوبروبيل	ايدروجين	٨٦
٤	ايزوبروبيل	٤ - كلور	٣٧٥
٥	ايزوبروبيل	٣ : ٤ داي كلورو	٢٥٠
٦	ايزوبروبيل	٤ - ميثوكسي	٤٧٨
٧	ايزوبروبيل	٤,٣ ك يد٢	٦٥٣
٨	ايزوبروبيل	٣,٢ - داي ميثيل	اكبر من ١٠
٩	ايزوبروبيل	٤ - ك أأ (ك يد٣)٢	٣٨
١٠	ايزوبروبيل	٤ - تترابيوتيل	اكبر من ١٠
١١	ايزوبروبيل	٢و٤و٦ - (ك يد٣)٢	اكبر من ١٠
١٢		٤ - ميثوكسي	٣١٤
١٣		٤,٣ ك يد٢	٥٣٦
١٤	فينوثرين		٨١٨
١٥	بيوثرين		١٠٠ (اساس حساب الفعالية النسبية)

يجب ان تحقق البيرثرينات الحديثة فعالية عالية ضد الحشرات عند مقارنتها بالمبيدات التابعة للمجموعات الاخري ، علاوة علي قلة سميتها علي الثدييات ، وكذا درجة ثباتها المحدود في التربة ، بالاضافة الي درجة عالية من الثبات عند التطبيق الحقلي بما يكفي لمكافحة الافات في الحقل. ومن هنا لابد من التركيز علي دراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي وكل هذه العوامل.

الباب الرابع

اهمية ودور العلاقة بين التركيب الكيميائي للمبيدات والتاثيرات البيولوجية والتوكسيكولوجية علي الافات والثدييات والنظم الحيوية الاخري

الفصل الاول

دور التركيب الكيميائي للمبيدات والصفات الطبيعية والفراغية علي التاثير البيولوجي ضد الافات

من اصعب الموضوعات التي يمكن تناولها في مجال مبيدات الافات بوجه خاص، والكيميائيات الزراعية بوجه عام، محاولة ايجاد علاقة يمكن تعميمها بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية لاي مركب، والنشاط البيولوجي ضد الافة او مجموعة الافات المستهدفة، ونفس الشئ مع السمية الحادة او المزمنة، وكذلك التاثيرات الطفرية والسرطانية علي الانسان وحيواناته المستأنسة.

منذ بدأ الكيميائيون استخلاص المواد الطبيعية وتنقيتها ومعرفة تركيبها الكيميائي ومحاولات تخليقها، بدأ مجال دراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط البيولوجي في الازدهار، لانه يمثل المدخل الطبيعي والوحيد للكشف عن تركيبات جديدة ذات نشاطات بيولوجية متباينة. هذه الدراسات تساهم لحد كبير في تحديد ميكانيكية التاثير، وكذلك موضع التاثير، وطبيعة المستقبل الذي سيتاثر بهذا المركب محل الدراسة. هذا يفيد علماء الكيمياء التخليقية، والعضوية، والحيوية، والمشتغلين بعلم السموم. وليس معني عدم وجود نشاط بيولوجي لمركب معين ضد الافات انه لا يحدث ايه تاثيرات بيولوجية علي جميع الكائنات الحية الاخري، فقد لا يؤثر المركب علي الحشرات، علي سبيل المثال، ولكنه يحدث تشوهات علي النباتات، او سرطان في الانسان والحيوان، او يكون له فعل دوائي نافع، وهكذا كما يتضح من المناقشات الاتية:

النشاط البيولوجي Bilolgical Activity

من الثابت ان الكائن الحي يتركب من نظام ديناميكي كيميائي ، وهو يؤدي وظيفته في الحياة بفعل العديد من التفاعلات الكيميائية المعقدة، والتي تحدث باستمرار، ودون انقطاع، ولكن في توازن دقيق لا يملك معة الباحث سوي الانبهار بقدرة الخالق سبحانة وتعالي العلي القدير من له في خلقة شئون. من الطبيعي ان تواجد أي جسم

غريب او مركب كيميائي، بما فيه المبيد او السم، في هذا النظام المحكم التوازن لابد ان يؤدي الي احداث خلل، وبدرجات متفاوتة، في هذا النظام الحيوي. يحدث الخلل نتيجة لعمليات التثبيط، او التنشيط، او التداخل مع واحد او اكثر من التفاعلات البيوكيميائية، او المكونات الجسمية التي تلعب دورا رئيسيا في استمرار الحياة.

الدراسات التي تتناول الربط بين النشاط البيولوجي والتركيب الكيميائي معقدة جدا، وحتي وقتنا هذا مازالت تعتمد – في المقام الاول – علي الملاحظات التجريبية. يمكن الحصول علي هذه العلاقة من تتابع الاحداث، بداية من التطبيق او التعرض للمادة السامة، حتي وصولها لمكان التاثير "المستقبل البيولوجي "iological recepto r"، والتفاعل معه واحداث الضرر النسبي، هناك العديد من العوامل التي تتنافس من اجل الاحتفاظ بالمركب الكيميائي، والحيلولة دون وصوله او تعطيل وصوله الي مكان التاثير البيولوجي. من اهم هذه العوامل:

١- تعطيل نفاذية وانتقال المركب الي مكان التاثير.
٢- عمليات التمثيل الهدمي.
٣- التخزين والارتباط في الانسجة الخاملة.
٤- التخلص من المركب بوسائل الاخراج المختلفة.

تتوقف اهمية ودور كل عامل من الاربعة علي الصفات الطبيعية والكيميائية للمادة الغريبة. يعتمد نشاط أي مركب كيميائي خارج الكائن الحي في البداية علي الصفات الفراغية للمركب، خاصة الحجم والشكل والوضع الفراغي الكيميائي. هذه الصفات هي التي تحدد الوضع النسبي للمجموعات المستبدلة التي من خلالها يتم الارتباط او التفاعل مع المستقبل البيولوجي. يحدث العديد من التفاعلات الكيميائية بين المبيد والمكونات الخلوية بداية من تكوين الروابط الاشتراكية غير العكسية الي تكوين المعقدات العكسية كما في حالة الروابط الايدروجينية وقوي فاندرفالس والروابط الكارهة للماء.

يحدث النشاط البيولوجي المثالي اذا كان حجم الجزئ والوضع الفراغي الكيميائي للمبيد يسمحان له بالاقتراب والوصول والارتباط بسطح المستقبل البيولوجي

المتخصص. كذلك يجب ان تكون للمبيد خواص معينة تسمح له بعبور واجتياز واحد او اكثر من الاغشية الدهنية او الحواجز غير المنفذة للايونات والتي تمنع من الوصول لمكان التاثير. بناء علي هذا الوضع اصبح واضحا ان الخواص الطبيعية للمركب يمكن ان تؤثر بدرجة كبيرة مميزة علي النشاط الحيوي حتي لو كان المركب يملك جميع المتطلبات التركيبية الكيميائية لاحداث الفعل السام. من امثلة الخواص الطبيعية معامل توزيع المركب بين الليبيدات والماء والتفوق الايوني والتي ثبت دورها الهام والمؤثر علي النشاط البيولوجي.

الامتصاص والتوزيع Absorption and distribution

لكي يعطي المركب الكيميائي تاثيره البيولوجي يجب ان يكون قادرا علي النفاذ خلال العديد من الحواجز المتتالية بداية من معاملة الكائن الحي حتي وصوله للمستقبل الكيميائي وبذلك يمكن تفسير عدم احداث التاثير السام داخل الجسم للمركبات الفعالة خارجه نتيجة لعدم احتوائها علي الصفات الطبيعية والكيميائية التي تسمح لها بالعبور خلال واحد او اكثر من الحواجز البيولوجية.

(أ) النفاذية خلال الاغشية Membrane penetration

لقد درس تاثير حجم الجزئ علي معدل النفاذية خلال العقدة العصبية ولقد اتضح انه عند تغيير المجموعات الالكيلية في السلسلة الجانبية للمركب دون تغير القطر الجزيئي تزيد النفاذية بزيادة عدم القطبية. في الحالات التي يزيد قطر الجزئ نتيجة لزيادة المجموعات الجانبية يحدث نقص في معدل السريان عند التغير من (ك يد٣) الي (ك يد٩) وحدث العكس حيث زادت النفاذية في المركب ذي (ك٥يد١١) وهذا معناه ان الزيادة في عدم القطبية اكبر من الزيادة في قطر الجزئ.

(ب) النفاذية خلال الجليد Integumental membrance

خلاصة القول ان المركب لابد ان تكون له درجة اتزان معينة بين معدل الاذابة في الدهون والماء Hydrophile-Lipophile balance فالمبيد ذو القطبية العالية لا -

يمر من الجدار الخارجي للكائن (المحب للدهون) الا اذا اذيب في مذيب مناسب بينما المادة غير القطبية تفشل في الوصول لمكان التاثير داخل الجسم حيث الوسط قطبي .

(جـ) التخزين والارتباط **Storage and binding**

من المعروف ان المبيدات الكلورينية مثل ال د. د. ت وهي محبة للدهون تنتقل من سوائل الجسم المائية الي الانسجة الشحمية (الدهنية). ومن الطبيعي ان تخزن في الدهون ومن ثم يقل التركيز وبذلك لا تحدث السمية وتتوقف الكمية المخزنة علي كمية المبيد في الدم وكذلك علي كمية الدهن.

التداخلات بين التركيب الكيميائي والمستقبل

يعتبر التفاعل بين المركب الكيميائي والمستقبل البيولوجي من اهم العوامل التي تحدد وصول المركب للهدف واحداث التاثير السام. لابد ان تكون للمبيد صفات تركيبية معينة حتي يحدث تلائم وتكامل للمركب مع سطح الانزيم الذي يحدث عنده التفاعل. من اهم هذه الصفات حجم وشكل الجزئ والوضع الفراغي وكذلك التوزيع الالكتروني. لابد من احتواء المركب علي مجاميع كيميائية قابلة للاتحاد او التفاعل مع المجاميع المتخصصة علي سطح الانزيم. هناك قوي متعددة للارتباط بين المبيد والسطح منها:

(أ) القوي الايونية **Ionic Forces**

الانزيم بروتيني التركيب ويحتوي علي عدد من المجموعات القابلة للتاين عند درجة الحموضة الفسيولوجية ويحدث الجذب الكهربي بين الاجزاء ذات الشحنة المعينة من سطح الانزيم والمبيد في المكان المحتوي علي شحنة مختلفة. هذا الجذب الكهربي يلعب دورا هاما في ربط الانزيم مع مادة التفاعل Substrate-Enzyme binding. ويحدث ذلك اثناء التحليل المائي للاسيتايل كولين في وجود انزيم الكولين استريز الذي يحتوي سطحه علي مكان انيوني يرتبط بذرة النيتروجين الرباعية الموجودة في الاسيتايل كولين (المجموعة الكاتيونية). لقد اوضحت الدراسات ان النشاط البيولوجي للمركب تتحدد درجته بطول المسافة بين الموضع الانيوني والاستراتي. فالمركب المناهض للنشاط الانزيمي بدرجة كبيرة لابد ان يحتوي علي مجموعة كاتيونية علي

مسافة معينة من المكان الاستراتي. وتظهر هذه الحقيقة الي حد معين مع كل من المبيدات الفوسفورية العضوية والكاربامات. من المحتمل ان النشاط البيولوجي للنيكوتين ومركباته يعتمد الي حد كبير علي التشابه بين تركيبها والاستايل كولين ومن ثم تكون له القدرة علي الارتباط بالمكان الانيوني عن طريق الجذب الكهربي.

(ب) قوي فاندر فالس والروابط الكارهة للماء

يرجع الجذب بين المجموعات غير القطبية الي قوي فاندر فالس. يزداد الارتباط عندما تقترب المجموعات المتفاعلة مع بعضها. دور هذه القوي في النشاط البيولوجي غير محسوس بينما الارتباط الكارة للماء ذو اهمية كبيرة في تفاعل الجزيئات الصغيرة مع المستقبلات البيولوجية. هذا الارتباط ينتج من طرد جزيئات الماء بين مجموعتين كارهتين للماء. لقد اثبتت الدراسات ان النشاط التثبيطي يزداد بزيادة طول السلسلة الالكيلية ويصل النشاط البيولوجي اقصاه في المركبات ذات الست ذرات كربون وبعد ذلك يظل النشاط ثابتا بالرغم من زيادة طول السلسلة الكربونية. ترتبط مقدرة المبيدات الفوسفورية في تثبيط الكولين استريز بالقابلية العالية لذرة الفوسفور تجاه الالكترونات. الشكل (٤-١) يوضح التركيب العام لمركبات الفينايل-ن-ميثايل كربامات.

(جـ) تفاعلات الازدواج القطب Dipole-dipole

بالاضافة الي الجذب الكهربي بين الجزيئات والمستقبلات التي تحمل شحنة عكسية فانة يمكن ان يحدث جذب الكتروستاتيكي من خلال الازدواج القطبي للاقطاب المشحونة بشحنتين مختلفتين تتاتي من وجود مركزين احداهما غني والاخر فقير في الالكترونات علي كل من المستقبل والمركب الكيميائي المتفاعل.

(د) الروابط الاشتراكية Covalent bonds

شكل وحجم الجزئ Molecular shape and size من اهم العوامل التي ترتبط بالنشاط البيولوجي للمركب. لقد اثبتت الدراسات انه لكي يبدا النشاط البيولوجي لابد ان يناسب المركب سطح المستقبل. في بعض الحالات يتوقف النشاط علي وجود الحلقة

العطرية المسطحة وهذا هو سبب قلة نشاط المركب (١) بمقدار ١٠٠٠ مرة اقل من المركب (٢) تجاه انزيم الكولين استريز.

النشاط والفاعلية الكيميائية Chemical reactivity

كثير من المواد ذات النشاط البيولوجي تكون غير فعالة كيميائيا وتنشأ فاعليتها بالارتباط بمستقبلات خلوية متخصصة او من وجودها الطبيعي في الوسطي الحيوي. توجد مواد اخري يتوقف نشاطها البيولوجي علي التفاعل الكيميائي مع مجموعات وظيفية متخصصة علي السطح المستقبل وعادة تكون رابطة اشتراكية نتيجة للتفاعل. ترتبط درجة النشاط البيولوجي لهذه المركبات بالصفات التركيبية لذرة او مجموعة متخصصة في الجزئ والتي من خلالها يحدث التفاعل مع المستقبل.

تزداد الخاصية الالكتروفيلية لذرة الفوسفور بوجود الاكسجين السالب الكهربية في الموضع فو وبذلك تقل كفاءة المركبات "الثيونو Thiono" التي تحتوي علي ذرة الكبريت المرتبطة بالفوسفور بدلا من الاكسجين.

في المركبات التي تختلف فيما بينها في المجموعة س الساحبة للالكترونات يرتبط النشاط التثبيطي بمقدار قوة المجموعة الساحبة وعندما تكون س في الوضع ميتا او بارا علي حلقة الفينيل فانه يمكن تقدير قوة سحب الالكترونات كميا عن طريق ثابت هاميت للمستبدل العطري وهو يعبر عن مقدرة اعطاء الالكترونات للمجاميع الاحلالية بالنسبة للايدروجين (الثابت=صفر).

الاطراف او المجاميع الحرة Free radicals وهي عبارة عن جزيئات تحتوي علي الكترونات غير مزدوجة. بسبب فاعليتها العادية فانها لا تستمر طويلا لعدم الثبات تحت الظروف الطبيعية العادية. بعض مبيدات الحشائش التابعة لمجموعة ثنائية البريديليوم مثل: الدايكوات والباراكوات تختزل معطية اطراف حرة ثابتة وقابلة للذوبان في الماء. يحدث ذلك عن طريق اضافة الكترون واحد. يرتبط النشاط الابادي لهذه المركبات بمدي سهولة الاختزال وتكوين الاطراف الحرة.

العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية البيولوجية

١- استرات الميثايل كاربامات Methyl Carbamate esters

تعتبر استرات الميثايل كاربامات من اهم المبيدات الحشرية النموذجية لعدة اعتبارات منها ان معظم مركباتها توجد علي صورة بلورات ومن ثم يمكن الحصول عليها في صورة عالية النقاوة وبدون شوائب كما انها عديمة الرائحة وتمتاز بالثبات البيئي وعلي العكس من ذلك تنهار بالوسائل البيولوجية. هذه الصفات جعلت مركبات الميثايل كاربامات بعيدة عن احتمالات احداث التاثيرات التوكسيكو لوجية السامة مثل: احداث السرطانات والطفرات والتشوهات والتاثيرات العصبية المتاخرة. من اخطر عيوب هذه المركبات السمية الابادية العالية للحشرات والثدييات وهذا يرجع الي غياب عامل التاخير delay Factor (الذي يعطي الكائن الحي فرصة لمجابهة المركب وتحليله او تكسيره) ومعظمها يحدث تاثيرات مباشرة في مناهضة انزيم الكولين استريز في الحشرات والثدييات. هذا عكس ما يحدث مع مركبات الفوسفورثيونات التي لابد من حدوث تنشيط لها داخل الكائن الحي حتي يحدث التسمم وهذا يوفر للكائن عامل التاخير ويسمح له بتحليل المركب بانزيمات الكربوكسي استريز. يؤدي الاشتقاق باحلال ذرة الايدروجين المرتبطة بنيتروجين الكارباريل بمجموعات فعالة اخري الي توفير عامل التاخير في مبيدات الميثايل كاربامات وهذا ادي الي انقاص سمية المركبات علي الثدييات. المجموعة تكون اما اسيل او الكيل – اريل ثيو كاربامات وغيرها.

يوضح جدول (٤-١) النشاط البيولوجي لبعض مشتقات الكربوفيوران (مبيد حشري من مجموعة الميثايل ثيوكاربامات موصي باستخدامه في مصر علي صورة محببات لمكافحة بعض حشرات التربة).

جدول (٤-١): النشاط البيولوجي لبعض مشتقات مبيد الكربوفيوران.

الرقم	ر	ج ق ٥٠ للذباب	ت ق ٥٠ للبعوض	ج ق ٥٠ للفأر
١	يد (كاربوفيوران)	٦,٧ ميكروجرام/جم	٠,٠٥٢ جزء في المليون	١٠ مللجم/كجم
٢	كب-فينايل	٩,٣	٠,٠٠٤٥	٢٥-٥٠
٣	كب -٢- تولويل	٣,٧	٠,٠٠٤	١٠٠-١٢٥
٤	كب -٣- تولويل	٦,٥	٠,٠٠٤	٢٥-٥٠
٥	كب -٤- تولويل	٩,٧	٠,٠٠٤٥	١٠٠-١٢٥
٦	كب -٢ و ٤- زيليل	٩,٠	٠,٠٠٣	٥٠-١٠٠
٧	كب -٤-ت-بيوتايل	٢,٧	٠,٠٠٢٥	٧٥
٨	كب -٢-ميثايل -٤-ت- بيوتايل فينايل	٧,٥	٠,٠٠٢	٧٥-١٢٥
٩	كب -٤- بر - فينايل	٩,٠	٠,٠٠٤	٥٠-٧٥
١٠	كب -٣ و ٤- أ ك يد٢-أ فينايل	٠,٥	٠,٠٠٦٥	١٠-٢٥
١١	كب - ميثايل	٤,٠	٠,٠٢٦	٢٠
١٢	كب - ايثايل	١٢,٨	٠,٠٢٤	١٠-١٥

لقد اشترط ضرورة وجود ذرة كبريت او اكسجين مرتبطة مباشرة بالفوسفور الخماسي اما مجموعات ر١ ، ر٢ فقد تكون الكوكسي او الكيل او امين بينما الاسيل عبارة عن انيونات الاحماض العضوية او غير العضوية مثل: الفلورين او السيانات او الثيوسيانات او اية مركبات حامضية (انيولات - ميركابتيدات). وعندما تكون فوسفورولوكسي يطلق عليها "اسيل شرادير". كما سبق القول فان هذه المركبات

الفوسفورية تحدث تاثيراتها كمناهضات لانزيم الكولين استريز بعملية الفسفرة. لقد اقترح النظام "P-XYZ" وفيها يكون لالكترون الرابطة "P-X" قبول بمجموعات Z,X,Y وتعارف علي ان Z عبارة عن ايدروجين او كربون او نيتروجين او اكسجين او كبريت او هالوجين. يزداد الفعل البيولوجي كلما كانت الرابطة ضعيفة. المجموعة Z يجب ان تكون سالبة الالكترونات من خلال تاثير المواد المحبة للالكترونات (مثل البروتونات) وكذلك المواد المؤكسدة:

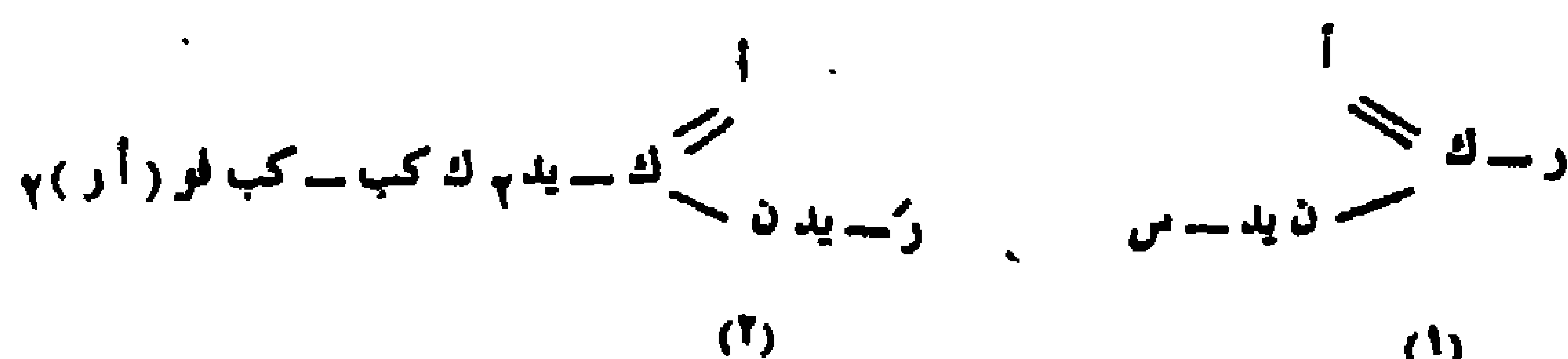
لتخليق مبيدات حشرية جديدة يصبح من الامور المشجعة ارتباط الصفات الطبيعية والكيميائية الفسيولوجية في المركب بالنشاط البيولوجي. من امثلة هذه الصفات حموضة Pka الجزيئات غير المفسفرة ومعدلات التحلل المائي للاستر في مدي مختلف من درجات الحموضة PH وصفات الذوبان (معامل التوزيع في النظم الزيتية المائية).

لقد اظهرت نتائج دراسة العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط الابادي وكذلك السمية علي الثدييات لمركب الباراثيون وناتج تاكسده البارااوكسون ان التاثير السام علي الفئران لم يسير في خط متوازي مع التاثير علي حشرات المن. كما ان تغير ذرة الكبريت المرتبطة بالفوسفور ( ) الي الاكسجين ( ) يزيد من سمية المركب. لقد وجد ان الفوسفونات اكثر سميه من الفوسفات ماعدا الاميدات (اقل سمية واقل فعالية) وكذلك تكون مشتقات الثيول اقل سمية وفاعلية عن مركبات الثيونو المناظرة كما ثبت ان مشتقات الميثايل اقل سمية واحيانا اقل فاعلية (الحشرات القارضة) او اكثر فاعلية (الحشرات الماصة) عن استرات الايثايل وهذا يعتمد لدرجة كبيرة علي نوع الحشرة.

لقد اتضح كذلك ان مركبات الفوسفينات اقل سمية وفعالية من الفوسفات والفوسفونات. الاحلالات علي الوضع ميتا في حلقة الفينايل تحدث فقدا كبيرا في السمية علي الثدييات وليس من الضرورة ان يتاثر الفعل علي الحشرات. لقد ثبت ان التفرغ في مجموعة الالكوكسي علي ذرة الفوسفور تزيد من السمية بينما لا تتاثر الفاعلية. هناك عوامل – بخلاف الاحلال – تساهم في الحصول علي المركب الفعال تحت

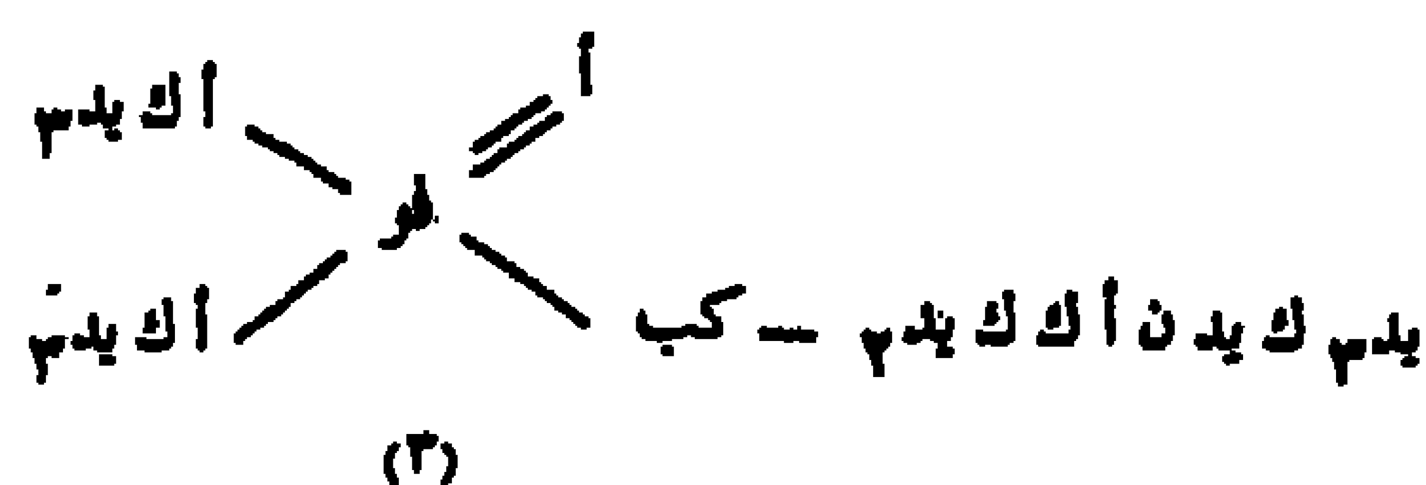
ظروف المعمل والتي تحدد كفاءته وسلوكة في الحقل مثل: ثبات المركب المخلق عند وجوده تحت الظروف المناخية المختلفة وامكانية تجهيز مستحضرات ناجحة منه واعادة الامتصاص والنفاذية والتوزيع بين الاوساط المختلفة والذوبان والثبات تحت الظروف الخاصة بالتحلل المائي او الاكسدة او الاختزال.

فيما يتعلق بالعلاقة بين التركيب الكيميائي والفعل الجهازي للمركبات الفوسفورية العضوية وجد انه مع جزيئات ذات حجوم معينة يتطلب احداث الجهازية وجود بعض المراكز القطبية كمطلب اساسي قبل احداث هذا الفعل. من المعروف في مجال الكيمياء العضوية ان احادي الكيل الاميد لاحماض الكربوكسيليلك (١) ذات ثوابت ثنائية الكهربية عالية جدا كما في الدايمثوات (٢).



(١) (٢)

وتزداد الظاهرة في مركب اوميثوات (٣) الذي يحتوي علي المجموعة القطبية الاضافية فو=أ



(٣)

٢- المركبات الحلقية الكلورينية

تتميز المبيدات الحلقية الكلورينية Cyclodiene الحشرية بوجود تركيب مميز يتمثل في كوبري الميثانو الذي يحدث له احلال بالكلور وهي تنتج من تفاعل مميز ايضا يطلق عليه تفاعل دايلز الدردايين. الاستثناء المعروف عن هذه القاعدة هو مركب التوكسافين حيث لا ينتج عن طريق هذا التفاعل ولكنه ينتج بعملية كلورة الايدروكربونات الطبيعية "الكامفين" والناتج عبارة عن خليط من المركبات الكلورينية غير المعروف بينما المركبات الناتجة من تفاعل دايلزالدر تكون نقية ومعروف تركيبها جيدا.

٣- مشابهات ال د. د. ت

بالنسبة لمشابهات ال د. د. ت فان السمية تتدرج تنازليا من البارا – بارا ثم اورثو – بارا ثم اورثو – ارثو حيث وصلت اقل جرعة فعالة من هذه المركبات علي التوالي ٠,٠٠٢٥ ثم ٠,٠٠٥ ثم ٠,٠٢٥ جزء في المليون ضد يرقات الانوفيليس. بتقدير كفاءة مشتقات ال د. د. ت الناتجة من ادخال هالوجينات اخري بخلاف الكلورين ثبت الترتيب التنازلي مشتق الفلور ثم الكلور ثم البروم ثم اليود لمركب ال د. د. ت. ولو ان التجارب التي اجريت في بريطانيا اوضحت انه من بين ٢١ نوعا من الحشرات المختبرة فان ١٦ منها لم يصل الي تاثير وفعالية الفلور – د. د. ت لمستوي ال د. د. ت نفسه. وكما زادت الخطوط تحت المركب زادت السمية.

٤- البيرثريودز المخلقة المصنعة

بالنسبة لمركبات البيرثرينات المخلقة سنكتفي بذكر العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية لسلسلة من المشتقات الخاصة المحتوية علي كحولات بنزيلية.

جدول (٤-٢): العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية لسلسلة من المشتقات المحتوية علي كحولات بنزيلية.

المركب	W	X	Y	التركيز النصفي القاتل ت ق ٥٠ (١)	(٢)	(٣)	(٤)	(٥)
١	يد	يد	يد	١٦,٩	٤٠,٣	٣٩,١	٢,٥	٧٤٤,٠
٢	يد	يد	فل	٤,٣	٤,٨	٨,٨	٢,٣	١٦,٧
٣	يد	يد	كل	٣,٧	٢,٩	٨,٣	٥,٥	٨١,٠
٤	يد	يد	بر	٢٢,٤	١٠,٩	٩,٦	١٣,٧	٩٥,٤
٥	يد	يد	ك يد٣	٥,٢	١,٦	٢,٨	٢,٩	٣٠,٤
٦	ك يد٣	يد	ك٢يد٥	٢,٨	١,٢	١٩,٧	١٥,٨	١١,٦
٧	ك يد٣	يد	يد	٦,٤	١١,٠	١٧,٩	٢١,٢	٧٢,٦
٨	يد	ك يد٣	ك يد٣	٣,١	٤,٦	١٠,٩	٢,٠	٥١,٢
سيس برمثرين				٣,٢	٩,٨	٦,٩	١,٠	٣٢٢,٠
سيس ترانس				٥,٥	١٢,٢	٣٩,٧	٣,١	١٠٠٧,٠
بيرمثرين								

(١) = نطاط الكرنب (٢) = خنفساء الفول المكسيكية

(٣) = من البسلة (٤) = الدودة القارضة الجنوبية

(٥) = العنكبوت الاحمر ذو البقعتين

من هذا الجدول يتضح ان الاستبدالات الموضحة ادت الي الحصول علي سلسلة من المركبات ذات مدي واسع جدا من الفعالية. قد ادت الاحلالات الي زيادة فعالية جميع المركبات ماعدا (٧). بالنسبة لادخال الهالوجينات ثبت ان الكلورين والفلورين متساويان في الفعالية ولكنهما اكثر من البرومين (مركب ٢ ، ٣ ، ٤). ثبت كذلك ان مشتقات الميثايل (٥) اكثر كفاءة من المركب الاساسي بدون احلال والمركبات القياسية كذلك اكثر من مشتقات الميثايل (٦) في الوضع Y – اما ادخال الميثايل (٧ ، ٨) فقد اعطي مركبات اقل فعالية.

الفصل الثاني

العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية للمبيدات والتاثيرات التوكسيكولوجية علي الثدييات والنظم الحيوية الاخري

أولا: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية والتاثير العصبي السام المتاخر delayed neurotoxicity.

مقدمة:

بذلت محاولات عديدة للكشف عن طرق اخري للتاثير السام للمبيدات الفوسفورية خلاف مناهضات لفعل ونشاط انزيم الكولين استريز حيث قام العالم Mounter وزملاؤة عام ١٩٥٧ بمحاولة دراسة اثر المبيدات الفوسفورية علي ايقاف نشاط التربسين والكيموترسينين والاليستريزات بينما درس Greig & Holland عام ١٩٤٩ اثرها في انتقال الايونات عبر الغشاء وباستثناء حالة واحدة اتضح ان هذه لا تمثل أي طريق فعلي من الناحية الفسيولوجية. يمكن لبعض المركبات ان تحدث تاثيرات عصبية سامة في الانسان وربما استمر هذا الاثر طويلا Long lasting ويتمثل ذلك في حدوث شلل نتيجة لارتخاء عضلات الاطراف الامامية والخلفية مصحوبا بتحلل Degeneration اغلفة الميلين Myelin sheaths والمحاور الخاصة بالحبل العصبي والاعصاب الوركية Sciatic والنخاع Medulla.

نبذة تاريخية

منذ عام ١٨٩٦ حتي الان ظهرت حوالي ٤٠ الف حالة تسمم عصبي في الانسان نتيجة تعرضه لمركبات Triaryl phosphates. ولقد تم تسجيل اول ٦ حالات عام ١٨٩٦ بعد ان عولج ٤١ شخصا مصابين بالسل الرئوي بمادة Phosphocreosote ثم ظهرت ٥٠ حالة اخري لنفس السبب ثم حدثت الكارثة عام

١٩٣٠ بظهور اعراض الشلل علي الالاف في جنوب امريكا عند تناول بعض الاصناف المختلفة من الزنجبيل الوارد من جاميكا بالرغم من تحريمه. نظرا للحاجة لهذه المستخلصات كمشروبات مفضلة فقد اضيفت بعض المواد الشبيهة بالزيوت لتعطي نفس الاثر ونتيجة لذلك انخفضت حالات التسمم بما لا يقل عن ٢٠ الف حالة. لقد كشف Smith ومعاونو ان الشلل يرجع الي وجود مادة Triorthocresyl (Tocp) phosphate. لقد ادي هذا الكشف الي اثبات ان التسمم مع phosphocreosote يرجع الي احتواء هذه المادة علي Tocp كشوائب.

في عام ١٩٣١ اشار TerBreak الي حدوث ٤٠ حالة في هولندا نتيجة لاستخدام مستخلص البقدونس كمادة مجهضة Abortifacient. ولقد ظهرت ٥٠ حالة اخري خلال ١٩٣٢ في المانيا وفرنسا وسويسرا ويوغوسلافيا وكان السبب هو مادة Tocp اما سبب استخدامه فمازال غير معروف حيث ان خواص هذه المادة غير مقبولة كما ان لونها ورائحتها كريهة. في الفترة بين عام ١٩٣٦-١٩٤٠ ظهرت حالات تسمم عريضة وفجائية نتيجة لاضافة Tricresylphosphate (Tcp) للزيوت التي تستخدم في الاكل ولقد تسمم ٤٠ شخصا في ناتانيا لتناولهم اكل به زيت فول صويا يحتوي علي ٠,٤% Tocp حيث ظهر علي الضحايا شلل في الاعصاب المحركة لليد والاقدام.

لقد اصبح من الشائع استخدام الزيوت المعدنية المحتوية علي نسبة من Tcp كزيوت للطهو في المانيا منذ عام ١٩٣٩-١٩٤٥ (خلال الحرب العالمية الثانية) كما استخدمت زيوت الماكينات بالرغم من احتوائها علي نسبة عالية من ال Tcp ولذا فان الاعداد الحقيقية لحالات التسمم غير معروفة بالضبط ولكن ليس هناك شك انها كانت ارقاما مخيفة مما دعا لايقاف استخدام هذه الزيوت ولقد قلت حالات الشلل بدرجة كبيرة عندما شاع استخدام زيوت الخضر والدهون في طهو الطعام وظهرت حالات شلل علي ١١ شخصا في مدينة "ديريان" عام ١٩٥٥ عندما شرب الضحايا ماء مخزن في براميل اخذت من احد مصانع البويات المحتوية علي اثار من ال Tocp. وحديثا ظهرت

حالات تسمم علي ١٠,٠٠٠ شخص في افريقيا الشمالية نتيجة لانتشار استخدام مخلوط من زيت الزيتون وزيت التشحيم واحتوي الاخير علي كمية من ال Tcp.

مادة الـــ Tcp ذات اهمية كبيرة في مصانع البلاستيك خاصة عند تجهيز البولي فينيل كلوريد. وحيث انها تذوب بسهولة في المذيبات الدهنية فانها تمتص عند تناولها باليد دون اتخاذ الاحتياطات اللازمة او عند تداول المنتج النهائي المحتوي عليها. لقد ظهرت حالة تسمم عرضية عام ١٩٥١ عندما تسمم رجل وامراة بعد استخدام بعض المركبات الفوسفورية المستخدمة كمبيدات حشرية مثل الميبافوكس الذي يمتاز بشدة فاعليته علي الحشرات وقلة سميته علي الثدييات. تختلف طبيعة التسمم عما يحدث مع ال Tocp حيث تظهر اعراض مناهضة انزيم الكولين استريز (Anti-ChE) قبل حدوث الشلل.

وحديثا ظهر ما يعرف بالتاثير السمي العصبي المتاخر Delayed neurotoxic effects (DNTE) في الانسان وبعض الثدييات والدجاج وغيره من الانواع. الضرر الاول يتمثل في انهيار اغلفة الميلين Demyelination ولكن يحدث نتيجة لظهور محاور عصبية طويلة Lon, axon ولا تظهر الاعراض حتي بعد ١٠-١٥ يوما من المعاملة عند التعرض لجرعة واحدة من المركبات الفوسفورية مثل ال DFP. ليس من الضروري ان تتمتع المركبات التي تؤثر علي الاعصاب بالقدرة علي مناهضة انزيم الكولين استريز ولكنها قد تكون مثبطات للعديد من الاستريزات او تتحول داخل جسم الكائن الي مثبطات بينما تفشل في ذلك خارج جسم الكائن الحي. لقد ثبت اشتراك العديد من الانزيمات كمواضع للتاثير العصبي للسام للمبيدات الفوسفورية العضوية فلقد اقترح Johnson عام ١٩٦٩ ان جزءا من الجرعة التي تناولها الكائن من مركب DFP يرتبط بروابط تعاونية في الداخل مع مواضع ومركبات معينة في المخ والحبل العصبي مسببا اماكن للضرر واستنتج ان المركبات المتخصصة الداخلية هي البروتين المحتمل وجوده في المخ بتركيزات تقارب انزيم AchE. لقد ثبت ان هذا الموضع قادر علي

الارتباط بال DFP في الخارج في عينات المخ التي اخذت من الدجاج العدي او تلك التي عوملت بمثبطات من النوع الفوسفوري التي لا تحدث التاثير السمي العصبي.

تحدث المبيدات الفوسفورية العضوية القادرة علي اظهار الفعل العصبي السام المتاخر (DNTE) في الدجاج فسفرة لبعض المواضع المتخصصة في المخ بعد اخذ السم مباشرة فلقد لاحظ Johnson عام ١٩٦٩ امكان ايقاف الفسفرة Phosphorylation لمواضع متخصصة بواسطة ال DFP في الخارج اذا ما اضيف الفينايل اسيتات (PPA) من البداية. لقد ظهرت قدرة الانزيمات الموجودة بكميات صغيرة في مخ الدجاج علي تحلل ال PPA في الخارج وتختلف طبيعتها عن الانزيمات الاخري حيث تثبط بدرجة بسيطة في الخارج عند اضافة TEPP والباراوكسون بتركيزات اعلي من ٦٤ ميكروجرام بالانزيمات الاخري ولكنها تثبط تماما عند اضافة ٦ ميكروجرام DFP و ١٢٨ ميكروجرام ميبافوكس. ويمكن ان تثبط في الداخل بواسطة الجرعات الفعالة من المركبات الفوسفورية العصبية ولا يحدث ذلك مع الجرعات العالية من المواد غير العصبية. لقد ثبت ان الموضع الفعال لهذا الانزيم هو الموضع المفسفر المرتبط بالسمية المتاخرة ولقد اطلق عليه الاسم Neurotoxic esterase.

لقد اشار Alber & Sterarns عام ١٩٧٤ الي عدم حدوث التاثير العصبي المتاخر في الدجاج الذي تعرض لمبيد الدايكلوروفوس. يؤدي احلال مجموعة ميثايل واحدة بمجموعة ايثايل او ايزوبروبايل او فينيل او كلوروايثايل في الكيماويات الي اظهار او حدوث حالة التسمم العصبي Neurotoxic ويحدث الشلل المتاخر Delayed paralysis في معظم التركيبات التي بها مجموعات ك٢ كل حتي عندما تستخدم بجرعات اقل من السامة.

لقد وجد Johnson عام ١٩٧٤ انه مع المبيدات الفوسفورية العضوية ذات التركيب (Ro)2 P.O.X والفوسفونات R (PO) POX والعديد من الفوسفينات R_2

P.O.X يتم تثبيط بعض الاسترازات التي لها علاقة بالسمية العصبية خاصة تلك التي تحلل ال PPA في الخارج ولكنها لا تحدث التاثير السام العصبي المتاخر حتي لو تكررت معاملة الدجاج بها لاكثر من مرة. كما وجد هذا العالم ان المعاملة المسبقة Prior administration للدجاج بالفوسفينات تعمل علي حمايته من ظهور التاثير المتاخر العديد من المبيدات الفوسفورية. تاتي هذه الحماية من ان حوالي ٧٠% من الانزيم تصبح مرة اخري قادرة علي الاشتراك في عمليات الفسفرة. في هذا الخصوص فان الفوسفينات تسلك نفس سلوك الكاربامات وكذا السلفونيل فلوريد وهي مثبطات للانزيمات الخاصة بالتاثير السمي العصبي المتاخر. لقد اقترح ان ظهور حالة التاثير العصبي المتاخر يتطلب تحليل واحدة من روابط استرات الفوسفوريل الباقية حتي تنتج مجموعة من Mono substituted phosphoric acid مرتبطة بالبروتين. لا تظهر هذه المجموعة بعد التثبيط بواسطة الفوسفينات او الكاربامات او استر السلفونات. يعتقد ان هذه المجموعة المشحونة مسئولة عن احداث خلل في عملية التمثيل مما يؤدي الي ظهور محاور الخلايا العصبية الطويلة.

حديثا اعلن Johnson ١٩٧٥ ان الاسترازات المسئول عن التاثير المتاخر هو واحد من مجموعة الاسترازات المقاومة لفعل الباراوكسون في مخ الدجاج. وليس لهذه الاسترازات أي تاثير فسيولوجي حيث يقوم البروتين الكلي بالمساعدة في فسفرة الموضع الاسترازي ومن ثم تحدث الاستعادة التلقائية لنشاط الاستراز المثبط.

١- نظرة عامة

يعتبر التاثير العصبي المتاخر (DNTE) من الصفات المميزة للمركبات الفوسفورية العضوية. هناك نوعان من المركبات التي تحدث هذا الاثر السام وهي:

- بعض مركبات التراي اريل فوسفات التي تكون فعالة بتركيزات من ٥٠-٢٠٠٠ ملليجرام / كيلوجرام.

- بعض المركبات الفوسفورية العضوية الالكيلية وهي شديدة الفعل عند تركيزات من ٠,٥–٢,٥ ملليجرام / كيلوجرام.

لمجموعة الاولي (التراي اريل فوسفات) تحدث تسمما حادا بسيطا عند التركيزات التي تسبب الشلل هذا ان حدث اساسا ، ولا تظهر الاعراض الاولي للتسمم لعدة ايام. يحدث تثبيط لنشاط الكولين استريز ChE في الدم والمخ .. وغيرة داخل جسم الكائن الحي وتشابه في سلوكها مركب TOCP (تراي اورثوكريزيل فوسفات).

أما المركبات الفوسفورية الالكيلية فتعتبر مثبطات قوية لـ ChE في داخل وخارج جسم الكائن الحي حيث ان المعاملة بهذه المواد تعطي تسمما حادا له نفس مظاهر تسمم الكولين استريز والذي يمكن التغلب عليه والحد من خطورته بواسطة الاوكسيمات والاتروبين وهنا تمر فترة بدون أي اعراض سامة يحدث اضطراد في ظهور الضرر والشلل.

اثبات حدوث التاثير المتاخر (DNTE) مع المركبات الالكيلية اكثر صعوبة من المركبات الثلاثية الاريل ففي الاولي تتساوي الجرعات التي تحدث الشلل مع تلك التي تحدث الموت. الامر الشائع ان الجرعة القاتلة اقل من الجرعة المحدثة للشلل وهنا .. ومع هذه المركبات فان التاثير السام يحدث بكمية غير قاتلة بعد فترة معينة او في الحيوانات التي تمت حمايتها باعطائها مواد وقائية Prophylactic agents مثل : الاوكسيم والاتروبين.

٢– التسمم العصبي بواسطة الفوسفات الثلاثي الاريل Neurotoxicity of the triaryl phosphate

ليس كل الفوسفات الثلاثي الاريل سموما عصبية وبالرغم من عدم وجود ابحاث مكثفة لالقاء الضوء علي العلاقة بين التركيب الكيميائي والتاثير كسموم عصبية فقد وضعت بعض العلاقات الشاملة والعامة كما سيتضح من الجدول (٤–٣). من هذه الدراسات يتضح انه من بين السبعة مشتقات المتماثلة ثبت ان اثنين منها تحدث التسمم

العصبي وهما: TEPP, TOCP ويختلف مظهر التسمم بال TEPP عن TOCP. من الجدول يتضح ايضا ان المركبات الفعالة الاخري تحتوي علي احلال في الوضع اورثو. لم يثبت ان زيادة الاحلال في الوضع اورثو تزيد من التاثير العصبي السام بينما ثبت حدوث العكس أي انها تقلل التاثير السام العصبي. لقد اشار Henschler عام ١٩٥٨ الي ان الاستر الاحادي (mono-O-ester) اكثر سمية من الاستر الثنائي وهذا اكثر سمية من الاستر الثلاثي. لم يثبت حدوث ذلك مع مشتقات التولويل الاوكسيجينة (o-tolyl) ولكن ذلك اكثر احتمالا مع (O-ethyl) ولكن ذلك اكثر احتمالا مع (O-ethl) والـــ (O-n-propyl). من ناحية اخري .. فان تكرار الاحلال في الوضع اورثو علي نفس الحلقة كما في مشتقات ال Xylenyl قد ادي الي اختفاء تام لظاهرة التسمم العصبي فقد ثبت ان مادة Trixylenyl phosphate لا تحدث هذا الاثر الا اذا استخدمت بجرعات حوالي ١ جرام / كيلوجرام.

هنالك حالتان استثنائيتان وهما الـــ TPEPP والـــ TPP حيث كان سلوكهما غير متماثل من الناحية المرضية او الهستولوجية. اما بقية المركبات di-o-n-propyl phenyl p-methyl phenyl phosphates فهي فعالة فقط عند التركيزات العالية جدا. ولو ان هناك شكا كبيرا في فعاليتها نظرا لان تنقية العينات لم يكن كافيا.

٣- العلاقة بين التركيب والسمية العصبية في مركبات الفوسفور العضوية الالكيلية

درست هذه المركبات بطريقة منظمة اكثر من الفوسفات الثلاثية الاريل. وهي مركبات سامة بتركيزات بسيطة جدا ولذا فان المعاملة الوقائية باستخدام ١٠٠ ملليجرام / كيلوجرام من المادة 2-hydroxy amino- N-methyl pyridinium methane sulphonate + ١ ملليجرام / كيلوجرام من سلفات الاتروبين تعتبر طريقة مناسبة لاختيار هذه المركبات. والجدول (٤-٤ ، ٤-٥).

جدول (٤-٣): العلاقة بين الاحلالات المختلفة لمركب التراي اريل فوسفات وحدوث ظاهرة التسمم العصبي المتاخر.

المجاميع الاحلالية			النساط السمي العصبي المتاخر	الجرعة ملليجرام/كجم
أ-ميثايل	أ-ميثايل	أ-ميثايل	موجب	٢٥
ميتا-ميثايل	ميتا-ميثايل	ميتا-ميثايل	سالب	٥٠٠٠
بارا-ميثايل	بارا-ميثايل	بارا-ميثايل	سالب	٥٠٠٠
أ-أيثايل	أ-ايثايل	أ-ايثايل	سالب	٥٠٠×٥
ميتا-ميثايل	ميتا-ميثايل	ميتا-ميثايل	سالب	٢٥٠٠
بارا-أيثايل	بارا-أيثايل	بارا أيثايل	موجب	٢٠٠
أ-ن-برونايل	أ-ن-برونايل	أ-ن-برونايل	سالب	٥٠٠×٥
٣,٢-داي ميثايل	٣,٢-داي ميثايل	٣,٢-داي ميثايل	سالب	١٠٠٠
٥,٢-داي ميثايل	٥,٢-داي ميثايل	٥,٢-داي ميثايل	سالب	٢٥٠٠
٦,٢-داي ميثايل	٦,٢-داي ميثايل	٦,٢-داي ميثايل	سالب	٢٥٠٠
٤,٣ داي ميثايل	٤,٣ داي ميثايل	٤,٣ داي ميثايل	سالب	٢٥٠٠
٥,٣ داي ميثايل	٥,٣ داي ميثايل	٥,٣ داي ميثايل	سالب	١٠٠٠
أ-ميثايل	أ-ميثايل	ميتا-ميثايل	موجب	٥٠
أ-ميثايل		بارا-ميثايل	موجب	٥٠-٢٥
أ-ايثايل	أ-ايثايل	بارا-ميثايل	موجب	١٠٠
أ-ن-بروبايل	أ-ن-بروبايل	بارا-ميثايل	موجب	١٠٠
بارا-ايثايل	بارا-ايثايل	سالب	١٠٠×٤	
بارا-ميثايل	بارا-ميثايل	بارا-ميثايل	سالب	١٠٠×٧
أ-ميثايل	فينيل	فينيل	موجب	٥٠٠
أ-ميثايل	بارا-ميثايل	بارا-ميثايل	موجب	٢٥
أ-ميثايل	ميتا ميثايل	ميتا-ميثايل	موجب	٢٥
أ-ميثايل	ميتا-ميثايل	بارا-ميثايل	موجب	٢٥
أ-ايثايل	بارا-ميثايل	بارا-ميثايل	موجب	٥٠
أ-ن-بروبايل	بارا-ايثايل	بارا-ايثايل	موجب	١٠٠

مأخوذة عن Bondy et al عام ١٩٦٠

Hine at al عام ١٩٥٨

Henschler عام ١٩٥٨

جدول (٤-٤): علاقة التركيب في المركبات الفعالة **Active Compounds** والتسمم العصبي المتأخر.

نوع المركب	ي١	ي٢	الجرعة الدنيا التي تحدث الكساح مللجم/كجم
	ك يد٣	ك يد٣	٣٠
	ك٢يد٥	ك٢يد٥	٠,٧٥
	ك٣يد٧	ك٣يد٧	٠,٢٥
	ايزو-ك٣يد٧	ايزو-ك٣يد٧	٠,٣
	ك٤يد٩	ك٤يد٩	٠,٥
	ايزو-ك٤يد٩	ايزو ك٤يد٩	١,٥
	ك٤يد٩		١,٥
	ك٥يد١١	ك٥يد١١	٢,٥
	٢٠seك٥يد١١	٢٠seك٥يد١١	٢,٥
	ك٦يد١١	(الحلقي)	٢,٥
	ك٢يد٥	ن-ك٣يد٧	١,٠
	ايزو-ك٣يد٧	ك يد٣	١,٠
	ايزو-ك٣يد٧	ك٢يد٥	١,٠
	ك يد٣	ايزو-ك٣يد٧	٥,٠
	ك٢يد٥	ك يد٣	٣,٠
	ك٤يد٩	ك يد٣	٣,٠
	ك٣يد٥	ك٢يد٥	٥,٠
	ر١	ر٢	الجرعة الدنيا م/جم
مركبات متنوعة	ايزو-ك٣يد٧أ	ايزو-ك٣يد٧أ	ن٣ ٥,٠
س أ فو ر١ر٢	ك٢يد٥أ	فل (ك يد٣)٢ن	٥,٠

جدول (٤-٥): علاقة التركيب في المركبات الغير فعالة Inactive compounds والتسمم العصبي المتاخر

نوع المركب	ر١	ر٢	س	الجرعة القصوي مللجم/كجم
مركبات متنوعة من	ك٢يد٥	ك٢يد٥	كل	١٠٠
نوع الفوسفور	ك٢يد٥	ك٢يد٥	سيانو	٥٠
وفلوريدات حيث يتم	ك٢يد٥	ك٢يد٥أك٢يد٥		١٠
احلال الفلور	ن-ك٣يد٧أك			١٠
بالمجاميع الاخري أ	يد٣	ايزو-ك٣يد٧	يد ن ك٦يد٥	٥٠
س فو أر١أر٢	ايزو-ك٣يد٧	كل		
	ن-ك٤يد٩	كل		٢٠
	ايزو-ك٤يد٩	ك٢يد٥	كب ك٢يد٤ن	٢٠
	ك٢يد٥	ك٢يد٥ك٢يد٥		
	أ ك يد٣	أ ك يد٣	ك يد٣	٥٠
	ك٢يد٥	ك٢يد٥		٥
فوسفينوفلوريدات	ن-ك٣يد٧	ن-ك٣يد٧		٥
أ فل فو ر١ر٢	ايزو-ك٣يد٧	ايزو-ك٣يد٧		٥
	ن-ك٤يد٩	ن-ك٤يد٩		٢,٥
	ي١	ي٢	ي٣	ي٤
	ك٢يد٥أ	ك٢يد٥أ	ك٢يد٥أ	ك٢يد٥أ
	ك٢يد٥أ	ك يد٣	ن-ك٣يد٧أ	ك١يد٣
بيروفوسفونات	ن-ك٤يد٩أ	ك يد٣	ن-ك٤يد٩أ	ك١يد٣
ر٣١أ١١أ١١ر١ر٢ر٤	ك٢يد٥أ	ك يد٣	ك٢يد٥أ	ك٢يد٥
فو-أ-فو	ايزو-ك٣يد٧أ	ك يد٣	ايزو-ك٣يد٧	ك١يد٣
	ك٢يد٥أ	ك يد٣	ك٢يد٥أ	ك١يد٣

كما هو واضح من هذه الجداول فقد تم اختبار العديد من المركبات التابعة لل phospho-Fluoridates وكذا كثير من المركبات القريبة منها. يتضح ايضا ان هذه الاحلالات الموجودة في جدول (٤-٦) لم تؤثر علي حدوث التاثير السام العصبي ولا علي مكان حدوثة ولا علي شدته ولكنها تشير الي امكانية استخدام الجرعات القاتلة عدة مرات. يعتبر ذلك من اهم العوامل المحددة لما يعرف بالاستجابة السلبية Negative response. وبناء علي ذلك .. يمكن وضع تعميم او تصور عام للعلاقة بين التركيب الكيميائي والفعل العصبي السام علي النحو التالي:

١. جميع المركبات الفوسفورية العضوية الالكيليلية التي احدثت تاثيرا عصبيا ساما تحتوي علي الفلورين وليست جميع المركبات المحتوية علي هذه الذرة فعالة ونشطة في هذا الخصوص.
٢. طبيعة مجاميع الالكيل المرتبطة بالاستر الاكسجيني او المرتبطة مباشرة مع ذرة الفوسفور في المركبات phosphoro and phosphates fluoridates ليس لها دور حرج كما يتضح من الجدول (٤-٦).

جدول (٤-٦): تاثير مجاميع الالكيل علي الفعل السمي العصبي المتاخر.

نوع المركب	عدد الاختبارات	عدد (+)	نوع المركب	عدد الاختبارات	عدد الموجب (+)
ار١ار٢فوفل	١١	١١	أ س فو ار١ار٢	٩	صفر
أ فل فو أر١ر٢	٥	٥	ر١،ر٢= مجموعات الكيل		
كب فل فو أر١ر٢	١	س=مجاميع متنوعة			
أ فو عر افل ق ر٢	٣	٣ امينية ثانوية	ع=اكسجين او مجاميع		
أ فو ر١قل ر٢	٤	صفر امينية ثانوية	ق=اكسجين او مجاميع		
ر٣ار ر٤ فوافوا١١ار١	٦	صفر	او رباعية		

٣. لابد من وجود استر اكسجيني واحد وقد يعزي عدم سمية مركبات Phoshinic fluorides الي هذا السبب ورمزها كما يلي: أفل فور ١ ر٢

٤. احتمال احلال الاستر الاكسجيني تحت ظروف معينة بمجموعة امينو ثنائية كما في المركبات التالية:

(أ فل فو أ(يثايل) ن(ك يد٣)٢) ـ (أ فل فو يد ن يد٧ك٣ – ايزو) ـ (يد ن يد٧ك٣ – ايزو "ميبافوكس")

وليس من الواضح حتي الان كيفية حدوث هذا الاحلال.

ثانيا: العلاقة بين التركيب الكيميائي والصفات الطبيعية الكيميائية مع الفاعلية الحيوية والتاثيرات التوكسيكولوجية : تساؤلات واجابات

في كتاب بعنوان مثير "Toxicology : Principles and application" او بالعربية "علم السموم: الاساسيات والتطبيقات" للعلماء الكبار Raymond J.M. Niesink , John de Vries , Mannfred A. Hollinger الصادر عن دار النشر CRC في بوكاراتون ، نيويورك ، لندن ، طوكيو عام ١٩٩٦ اشار الباب الثاني الي مجموعة من الاسئلة والاجابات استهدفت القاء الضوء عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية. لقد اعجبني هذا التوجة وطريقة العرض وكم المعلومات التي سوف يحصل عليها الدارس او القارئ في هذا المجال. لقد قدم المؤلفون لهذه الجزئية بان التاثير البيولوجي هو النتيجة الحتمية لاي تداخل بين المادة والجزئ المستهدف في الجسم. ليس مستغربا ان التاثيرات البيولوجية والسامة لاي مركب ترتبط ببعض الصفات التركيبية له. بسبب تعقيد النظم الحيوية فان التقنيات الجزيئية الحقيقية التي تعكس تاثيرات معظم المواد السامة ليست معروفة مع عدد من المركبات يكون في الامكان تعريف الخصائص التركيبية المسئولة عن تاثيراتها. هذا يفسر لماذا تحدث مادة ما السرطان بينما لا تحدثة مادة اخري او لماذا تثبط مادة ما انزيم معين بينما المادة الاخري لا تحدث نفس التاثير؟. الجرعات النصفية القاتلة LD50 (١٤ يوم)

للبنتاكلورو بنزين والمونوكلوروبنزين في الاسماك ٠,٧١ ، ١٧٠ ميكرومول لتر$^{-1}$ علي التوالي. السؤال يقول لماذا كانت سمية البنتاكلوروبنزين عالية بدرجة كبيرة جدا؟ الاختلافات بين الشدة بين المركبات في نفس نوع التاثير السام ترجع الي الاختلافات في السلوك السام الحركي Toxicokinetic والاختلافات في القابلية للجزئ المستهدف. هذه الاختلافات يمكن ان تعزي للاختلافات في الصفات الطبيعية الكيميائية. عندما توجد علاقة بين الخصائص الطبيعية – الكيميائية (X) والسمية (Y) يبرز التساؤل عن امكانية التنبؤ بسمية المواد بناء علس صفاتها الطبيعية الكيميائية. يمكن قياس هذه الصفات عادة بشكل اكثر دقة واسرع وبطرق ارخص عن التاثيرات البيولوجية. هذه الاقترابات تعتبر بدائل للاختبارات علي الحيوانات. دخولا في الموضوع بشكل مباشر وموجة نتساءل: هل النماذج الرياضية تستطيع ان تحل محل التجارب الحيوانية باستخدام الحاسبات الالية؟

لقد تمت التوصية والنصح بطرق وتقنيات متعددة ومختلفة لدراسة العلاقات بين الصفات الطبيعية الكيميائية والانشطة البيولوجية. هذه الطرق والاقترابات تختصر بالمختصر QSAR وهي اختصار Quantitative Structure – activity relationships. في هذا المقام سوف نتناول هذه الطرق مع التوضيح بامثلة عملية. كذلك سوف نوضح ما اذا كانت هذه الطرق تلعب دورا في اتخاذ القرارات حول المواد السامة بحيث تؤخذ في الاعتبار. باستكمال الموضوع محل التناول نامل ان نحقق ونوضح:

١- توضيح العلاقة بين الصفات التركيبية وسمية الكيميائيات.

٢- شرح أي العمليات مسئولة عن الاختلافات في السمية.

٣- شرح اسباب اهمية الصفات الطبيعية الكيميائية في استنتاج واستقراءات الاختلافات في النشاط البيولوجي والتخصصية في مجالات السمية الحركية (الانتقال – التمثيل والارتباط علي بروتينات الدم) والتداخل بين المادة والجزئ المستهدف.

٤- اعطاء تعريف وشرح مختصر للعوامل المحددة التالية: ثابت الاحلال، معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء (Kow)، ثابت π ، ثابت هاميت، ثابت تافت (Es)، معادلة هانش، طريق التفرقة والتمييز فري ويلسون.

٥- تطبيق معادلة هانش.

٦- حساب Kow، π، σ ، قيم Es مع امثلة بسيطة واستخدامها في معادلة هانش.

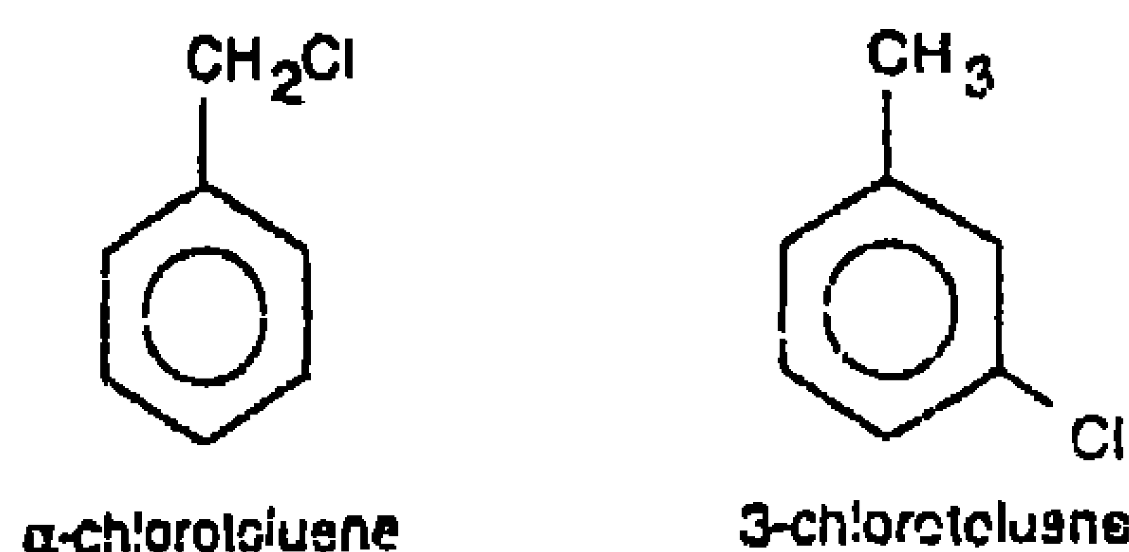
٧- حساب Kow للجزئ باستخدام طريقة ريكر.

٨- توضيح الاستخدامات العملية وحدود الطرق المختلفة للعلاقة QSAR.

العلاقة بين التركيب الكيميائي ونوع التاثير:

التاثير السام للمادة يعتمد بالتحديد علي التداخل بين المادة او واحد من نواتج التمثيل وجزئ ما في الجسم وهو الجزئ المستهدف Target molecule. لذلك لا يستغرب ان يكون هناك ارتباط بين نوع التاثير وشدة السمية مع الصفات والخصائص الكيميائية او تركيب المادة.

مثال (١): مقارنة بين المركبات الفا-كلورو تولوين (بنزيل كلوريد) و ٣-كلوروتولوين مي حيث التاثيرات الطفرية Mutagenicity (شكل ٤-١٤). اظهر اختبار ايمز Ames ان البنزيل كلوريد مركب محدث للطفرات بينما مركب ٣-كلوروتولوين لا يحدث هذا التاثير. الطفرية تعني ان المادة قادرة علي تغيير المادة الوراثية عن طريق تغيير تركيب الحامض النووي الدنا DNA. اختبار ايمز من الوسائل والطرق البسيطة لاختبار المواد للكشف عن قدرتها الطفرية. في هذا المقام يبرز السؤال: لماذا تكون مادة ما مطفرة بينما الاخري لا تحدث تاثيرات طفرية ؟



شكل (٤-١): التراكيب للالفا-كلوروتولوين (بنزيل كلوريد) و ٣-كلوروتولوين

يتكون الحامض النووي الدنا DNA من قواعد البيريميدين والبيورين. هذه القواعد تحتوي علي مجاميع محبة للنواة nucleophilic مثل NH2 , NH وذرة الاكسجين وهي ذات قابلية للمجاميع المحبة للالكترونات electrophiles. لهذا السبب فان العديد من المركبات المحبة للالكترونات ذات تاثيرات طفرية وسرطانية لانها تتفاعل مع الحمض الدنا وتغير من مواصفاته. في المجموعة الهامة المحبة للالكترونات المركبات الالكيلية ذات التركيب العام R-X حيث R عبارة عن مجموعة الكيل اما X هي مجموعة تاركة جيدة (مثال ذرة الايدروجين). المركبات الالكيلية يمكن ان تتفاعل مع المجاميع المحبة للنواة (Nu) مكونا رابطة اشتراكية :



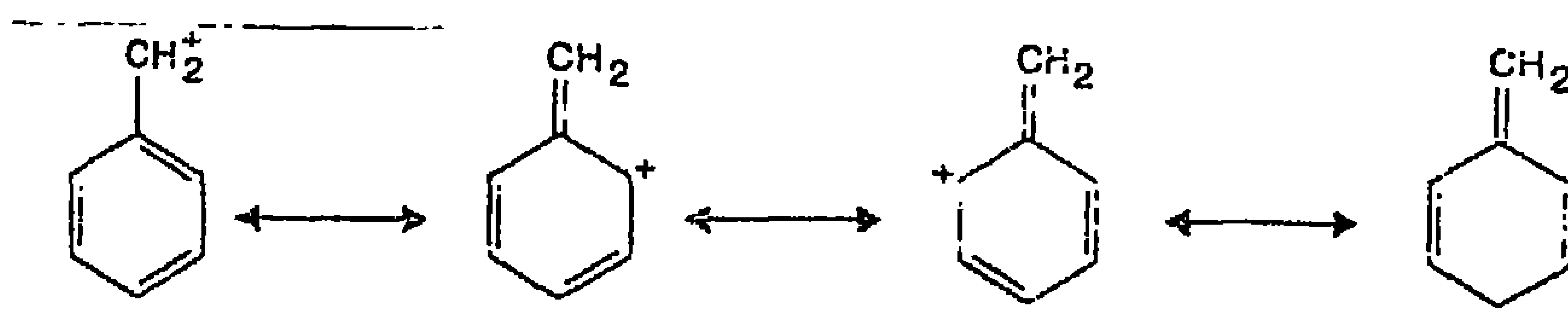
$$R\text{-}X + Nu \longrightarrow R\text{-}Nu + X$$

هذا النوع من التفاعل يعرف بالاحلال النيوكلوفيلي. ايون الكاربونيوم (R^+) يتكون في احدي تقنيات التفاعل. النظرة القريبة علي تراكيب المركبين المذكورين توضح ان تكوين ايون الكاربونيوم للبنزيل كلوريد يحدث بسهولة اكثر عن مركب ٣-كلوروتولوين لان ايون كاربونيوم البنزيل كلوريد يحدث له ثبات خلال mesomerism بينما لا يحدث ذلك مع ٣-كلوروتولوين (الشكل ٤-٤). عدد كبير من المركبات مثل البنزيل كلوريد ذات مقدرة للتفاعل المباشر مع المجاميع المحبة للنواة. الجدول (٤-٧) يقدم استعراض لبعض من هذه المواد. هذه المركبات طفرية mutagenic بسبب قدرتها علي التفاعل مع المجاميع المحبة للنواة. تاثيرات هذه المواد ترتبط بوضوح بالتراكيب الكيميائية.

- سؤال (١): وضح التفاعل (بما فيها التراكيب البنائية) ين مجموعة السلفوهيدريل (SH-) والابيوكسيد.
- سؤال (٢): بالرغم من ان البنزين مركب غير محب للالكترونات فانه مسرطن معروف.

كيف تفسر الفعل السرطاني لهذا المركب؟

الحامض النووي الدنا DNA ليس متميزا في احتوائه علي المجاميع المحبة للنواه. البروتينات غنية بوجة خاص في هذه المجاميع والتي منها تتكون روابط اشتراكية مع المواد المحبة للالكترونات. اذا كانت المادة المحبة للنواه تتفاعل مع الموقع النشط علي انزيم ما فان الانزيم قد يفقد نشاطة وفاعليتة. التاثير المحدد للمادة سواء الطفري او تثبيط النشاط الانزيمي يعتمد من بين اشياء اخري علي سلوك ومال المادة في الجسم. حيث ان التاثير السام للمادة يتوقف علي تداخلة مع الجزئ المستهدف في الجسم فان العلاقة بين التركيب والتاثير السام يثير الدهشة. بسبب تعقيد البيولوجية فانه توجد القليل من المركبات معروف عنها كيفية احداث الفعل علي المستوي الجزيئي. بالتبعية فانه ليس من السهل تعريف هذه العلاقات.



شكل (٤-٢): التراكيب المقارنة لايون الكاربونيوم للالفا-كلوروتولوين (بنزيل كلوريد)

جدول (٤-٧): بعض مجاميع المركبات التي تتفاعل مباشرة مع المجاميع المحبة للنواة.

Closs	General structure	Example	Name
Imines			Ethyleneimine
Epoxides			Diepoxybutane
Lactones			B-propiolactone
Sulfate esters mustarde			Dimethyl sulfate mustard gas
Halogenated hydrocarbons			Allyl chloride

العلاقة بين الصفات الطبيعية-الكيميائيات وشدة تاثيراتها السامة:

لقد سبق القول كيف ان التقنيات المسئولة عن تاثيرات المادة تقع حول الصفات التركيبية الخاصة للمركب. لقد تمت الاشارة انه بالرغم من ان المركبات قد تكون لها نفس نوع التاثير الا انها تختلف في شدة التاثير أي في نشاطها البيولوجي.

مثال (٢): لقد وجد ان سمية الكلور وبنزينات في السمك (ج ت.ه) تزداد بشكل معتبر تبعا لعدد ذرات الكربون في المركبات (جدول ٤-١٩). مع سلاسل المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية فان التركيزات التي تقلل نشاط انزيم الاستيايل كولين استريز (ACHE) بمقدار ٥٠% تختلف بشكل عريض. في الذباب المنزلي اظهرت قيم الجرعات النصفية القاتلة (LD50) تباينا عريضا (جدول ٤-١٧). السؤال المطروح في هذا المقام هو: ماهي الاسباب المسئولة عن هذه الاختلافات في النشاط والفاعلية؟

جدول (٤-٨): قيم التركيزات النصفية القاتلة LD50 لبعض الكلوروبنزيلات في الاسماك

المركب	LC50 خلال ١٤ يوم في الاسماك ميكرومول لتر$^{-1}$
مونوكلوروبنزين	١٧٠
٢,١-دايكلوروبنزين	٤٠
او٢و٣-ترايكلوربنزين	١٣
او٢و٣و٤- تتراكلوروبنزين	٣,٧
بنتاكلوروبنزين	٠,٧١

جدول (٤-٩): التركيزات التي تخفض من نشاط الاستيايل كولين استريز بمقدار ٥٠% (EC50) وقيم الجرعات LD50 في الذباب المنزلي لبعض المبيدات الحشرية داي ايثيل فوسفات

الاحلالات	EC50AChE MOL $^{-1}$	في الذباب (ugkg -1) LD50
ميتا - نيترو	٥×١٠$^{-٨}$	٩,٨
٢و ٤و ٥-ترايكلورو	٦×١٠$^{-٩}$	٨,٠
٢و ٤و ٦-ترايكلورو	٣,٣×١٠$^{-٦}$	١٧٥
٢و ٤-دايكلورو	٥×١٠$^{-٧}$	١٥
اورثو - كلورو	٢×١٠$^{-٥}$	٢٥٠
٤,٢ داينيترو	٣×١٠$^{-٩}$	١٥٥
بارا نيترو	٢,٦×١٠$^{-٨}$	٠,٥
اورثو نيترو	٥×١٠$^{-٨}$	٧
بارا-كلورو	٣×١٠$^{-٥}$	١٥٠

مشتقات داي ايثيل فينيل فوسفات الاحلالية $\{(C_2H_5O)_2\ (PO)\ OC_6H_5\}$ علي الحلقة العطرية. ماخوذة من Fukuto and Metcak (١٩٥٦).

لشرح هذه الاختلافات يجب النظر مرة اخري بعقلانية وعن قرب الي العمليات التي تشترك في تحفيز حدوث التاثير. عندما يستقر التاثير يجب التمييز بين عمليتان كل منهما يحدد الفعل البيولوجي للمادة وهما :

١- التاثير السمي الحركي للمادة. الدرجة او المعدل الذي تبدأ معه العمليات مثل الانتقال والارتباط علي بروتينات الدم والتمثيل وتحديد التركيز المناسب او كمية المادة في الصورة النشطة عند موقع الفعل (الهدف).

٢- السلوك السام الديناميكي toxico dynamic للمادة (ماذا تكون المادة في الجسم). هذين النوعين من السلوك يؤثرا علي النشاط البيولوجي. الاختلافات

في النشاط البيولوجي بين المركبات يحدد بشكل كبير عن طريق الاختلافات في ثوابت الاتزان او ثوابت معدل التفاعل. لذلك يمكن القول ان النشاط الحيوي يعتمد علي السمية الحركية toxicokinetic وصفات السمية الديناميكية للمادة. نقطة البداية هنا تمثل في انه مع المواد ذات نفس التاثير فان عدد الحوادث الجزيئية molecular events تكون ثابتة عن شديدة التاثير البيولوجي المتساوية. بكلمات اخري فانه عند شدة فاعلية معينة فان عدد الجزيئات المستهدفة الذي يتغير مع التداخل مع المادة السامة يكون هو نفسه. الاختلافات في السلوك السام الحركي (الانتقال والارتباط علي بروتينات الدم والتمثيل) للمواد وكذلك الاختلافات في قابلية الجزئ المستهدف تعتمد مرة اخري علي الاختلافات في الصفات الطبيعية الكيميائية.

تاثير الصفات الطبيعية الكيميائية علي انتقال المواد

مع معظم المواد فان عمليات الامتصاص والتوزيع والتخلص او الازالة تعتمد علي الانتشار. بعد المعاملة عن طريق الفم يحدث الامتصاص من خلال المرور عبر غشاء المعدة او جدار الامعاء. بعد الاستنشاق يحدث الانتشار عبر اغشية الشريان السنخي alveolon. في السمك يحدث امتصاص المركبات السامة من الماء من خلال الانتشار عبر غشاء الخياشيم. مع توزيع المواد خلال الجسم فان عمليات الانتشار تلعب دورا محددا. معدل الانتقال خلال مرحلة ليبيد الغشاء تعتمد علي توزيع التركيز عبر الغشاء من جهة ومواصفات الغشاء والمادة نفسها من جهة اخري. هذه المواصفات والخصائص تدخل فيما يسمي ثابت النفاذية Permeability constant (P). هذا الثابت P يمثل معيار توزيع المادة في الوسط المائي والغشاء وكذلك الانتشار داخل الغشاء. المركبات التي تفضل الوسط الدهني بشدة (محبة للدهون Lipophilic او كارهة للماء Hydrophobic) تمر خلال الغشاء بسهولة اكثر من المواد التي تفضل الوسط المائي (المركبات المحبة للماء Hydrophilic). بالنسبة للمواد المحبة للماء

يعمل الغشاء كحاجز. المذيبات الكارهة للماء (مثل الاثير والهبتان والاوكتانول) تستخدم في الغالب كنماذج للمواد الحيوية (الوسط الكاره للماء الليبيدي) (خاصة الاغشية). الجدول (٤-١٠) يعطي امثلة عن العلاقة بين الطبيعة الكارهة للماء للمواد ونفاذية الغشاء. في هذا الجدول استخدم زيت الزيتون كنموذج للوسط الدهني للغشاء. من هذه البيانات يمكن الاستنتاج بانه اذا كان معامل التوزيع (كارة او محب للماء) منخفضة يكون الغشاء منفذ للمركبات العضوية. في الوقت الراهن يستخدم الاوكتانول كمذيب حيث ان نفاذية الغشاء تمثل معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء. معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء يعبر عنه بالمختصر Kow كما يستخدم Poct كذلك. صفات الاوكتانول تتطابق بشكل كبير مع ليبيدات الغشاء.

جدول (٤-١٠): العلاقة بين كره الذوبان في الماء hydrophobicity ونفاذية الغشاء لبعض المركبات الكيميائية.

المركب	معامل التوزيع بين زيت الزيتون-الماء	النفاذية مع الط الطحلب
١و٢-ديهيدروكسي بروبان	٥٧٠	٢٤٠٠٠
بروبيون اميد	٣٦٠	٣٦٠٠٠
اسيتاميد	٨٣	١٥٠٠٠
جليكول	٥٠	١٢٠٠٠
ن-ميثيل يوريا	٤٤	١٩٠٠
يوريا	١٥	١٠٠٠
جليسرول	٧	٢١٠
اوثيريتول	٣	١٣
سكروز	٣	٤

المصدر Albert (١٩٧٩). Um^{-2} molar concentration $difference^{-1}$

الفاصل Jntermezzo: تقدير معامل التوزيع بين الاوكتانول والماء (P_{oct} او kow)

تشتق قيمة kow من المعادلة kow = <u>تركيز المادة × في الاوكتانول</u>

تركيز المادة × في الماء

يمكن تقدير kow تجريبيا عن طريق السماح للمادة بتوزيع نفسها بين طبقة الاوكتانول وطبقة الماء في قمع فصل. بعد ذلك يتم تقدير التركيزات في الوسطين عن طريق التحليل الكيميائي والنسبة بين التركيزين تعطي قيمة المعامل kow.

في الانتشار السلبي يحدث ان الصورة غير الايونية التي تمر خلال الغشاء تعتمد علي تدرج التركيز. لذلك فان درجة التاين تكون ذات اهمية للمركبات التي توجد في الاساس علي صورة ايونية. الدرجة التي يتاين بها الحامض او القاعدة تعتمد علي حموضة الوسط وشدة الحمض او القاعدة. بالنسبة للحامض فان نسبة تركيز المادة في الصورة الايونية (A^-) وتلك في الصورة غير الايونية (HA) يمكن حسابها من رقم الحموضة PH وثابت التفرق ka علي النحو التالي:

$$\text{Log}\ \frac{(A^-)}{HA} = PH - Pka \qquad \text{.................. معادلة (١)}$$

حيث ان Pka = - لوج ka ، PH = - لوج (H^+)

الجدول (٤-١١) يوضح بيانات عن عامل التركيز الحيوي bioconcentration factor (BCF) في السمك مع بعض مركبات الكلوروبنزيلات. تمثيل لوغاريتم F ، B في مقابل لوغاريتم معامل التوزيع بين الاوكتانول والمـــــاء (kow) للحصول علي منحني العلاقة.

جدول (٤-١١): العلاقة بين كره الماء (log kow) لعدد من الكلوروبنزينات والتركيزات BCF في السمك

BCF	Log kow	المركب
١٨٠٠	٣,٥٣	١و ٤-دايكلوروبنزين
١٣٠٠٠	٤,٢٠	١و ٢و٣-ترايكلوروبنزين
١٤٠٠٠	٤,٢٠	١و ٣و٥-ترايكلوروبنزين
٧٢٠٠٠	٤,٩٤	١و ٢و٣و٥-تتراكلوروبنزين
٢٦٠٠٠٠	٥,٦٩	بيتاكلوروبنزين

BCF = نسبة التركيز في السمك الي التركيز في الماء المحيط

يوضح الجدول (٤-١٢) البيانات الخاصة بتاثيز الحموضة علي قيمة LC50 لمركبي الكلوروفينولات (٤-كلوروفينول ، بنتاكلوروفينول) في الاسماك. مطلوب تفسير اسباب ان قيم LC50 لمركب ٤-كلوروفينول عند درجة حموضة (٦) و (٨) متساوية تقريبا وكذلك اسباب ان قيم LC50 للبنتاكلوروفينول اقل كثيرا علي درجة حموضة (٦) عنها مع حموضة (٨)

جدول (٤-١٢): تاثير درجة الحموضة في مياه النظام البيئي علي LC50 للكلوروفينولات في الاسماك.

PH8	PH6	المركب
٧١,٠	٦٠,٠	٤- كلوروفينول Pka=9.37
٣,٤	٠,٤٤	بنتا كلوروفينول Pka=6.69

تاثير الصفات الكيميائية علي الارتباط علي بروتينات الدم والتمثيل والتداخلات مع الجزئ المستهدف

الارتباط علي بروتينات الدم ذات تاثير هام علي سمية المادة حيث انها تقلل من التركيز الحر للمادة وفاعليتها. الالبيومين هو البروتين الاكثر شيوعا في البلازما. يرتبط الالبيومين القواعد والاحماض العضوية لانه مع حموضة ٧,٤ (حموضة الدم) فانها تملك شحنات موجبة وسالبة كذلك الارتباط يبني علي التداخلات الالكتروستاتيكية. بروتينات البلازما لها ميل كبير للمركبات الكارهة للماء. في هذه الحالة الكارهة للماء (hydrophobic) تحدث التداخلات مع العناصر غير المشحونة في تركيب البروتين. وجود ملامح تركيبية خاصة ضروري لتمثيل المادة. أي التداخلات تلعب دورا في هذا التاثير تعتمد علي الانزيم المعني والمادة الوسيطة. الدرجة التي تمثل فيها المبيد تعتمد بشكل كبير علي النشاط الداخلي للانزيم وتفاعلية المادة. اذا كان الموضع النشط للانزيم كاره للماء فان التداخلات الكارهة للماء تسود. علي العكس فانه اذا كان الموقع النشط للانزيم اكثر قطبية تحدث تداخلات الكتروستاتيكية وروابط فاندرفالس وكذلك روابط ايدروجينية. يحدث التمثيل بمعدل بطئ اذا كان هناك تنافسا او اعاقة استراتية التداخلات بين المادة السامة والجزئ المستهدف الخاص بها كما في الارتباط بالبروتين تتضمن قوي كارهة للماء او الكتروستاتيكية او رابطة فاندر فالس. الاعاقة الاستراتية قد تكون عامل مؤثر steric hindrance. بالاضافة الي ذلك فان المركب قد يرتبط بروابط اشتراكية للجزئ المستهدف. من الامثلة التفاعل بين المجاميع المحبة للالكترونات والمحبة للنواة.

الجدول (٤-١٣) يلخص الانواع المختلفة من التداخل والصفات الطبيعية الكيميائية التي تؤثر علي شدة هذه التداخلات. يوضح الجدول كذلك أي المعايير تستخدم لمقارنة شدة هذه التداخلات. القليل من هذه المعايير سوف تناقش فيما بعد. النشاط البيولوجي يعتمد علي: -

- احتمالية وصول الجزئ لموقع احداث الفعل (P_{r1}) (الانتقال).

احتمالية دخول المركب في التداخل مع الجزئ المستهدف (P_{r2}) (الارتباط).

الاحتمالية الكلية (Pr) للجزئ من حيث دخولة في التداخل مع الجزئ المستهدف تساوي P2.P1 للمنتج. التركيز (Cr) للجزيئات المستهدفة التي تدخل في تداخل مع المادة تتناسب طرديا (التناسب او ثابت التناسب – ٩) للاحتمالية (Pr و Pr2 وتركيز التعرض (C) كما يلي:

Ct = a. Pr1 . Pr . C .... معادلة (r)

حيث ان الشدة الخاصة لاي تاثير يرتبط بالتركيز Ct فان المعادلة (١) يمكن اعادة كتابتها

(ثابت) Log(1/C) = Log Pr1 + Log Pr2 + constant .... معادلة (٣)

المعادلة (٣) تكون الاساس للعلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية

العلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية Q SAR

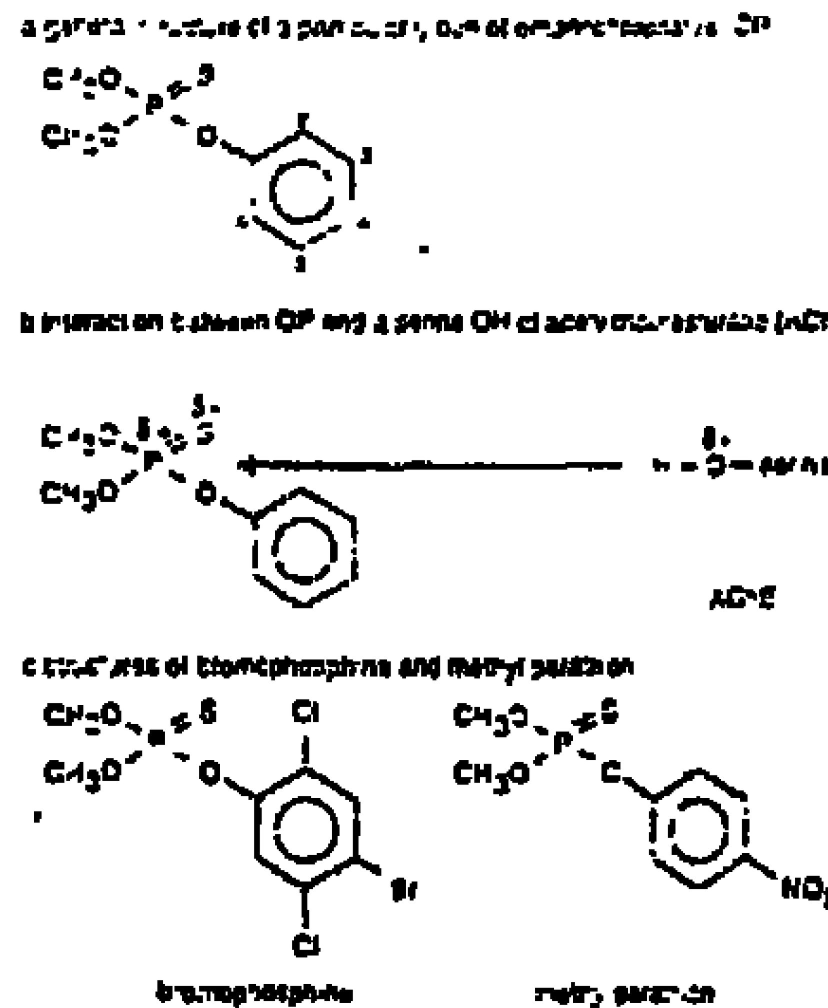
الدراسات الخاصة بالعلاقات بين الصفات الطبيعية الكيميائية والنشاط البيولوجي للمركبات بدأت في الاصل مع علم الصيدلانيات Pharmacology وصناعة الكيميائيات. تطوير دواء او مبيد جديد ياخذ سنوات عديدة من البحث. اذا عرف ان مركب ما ذات تاثير خاص تجري محاولات كثيرة لتحسين فاعلية وتقليل سميته عن طريق التغيرات المناسبة في تركيبة. في الناحية الاقتصادية يفضل التنبؤ بتاثير تغيير التركيب علي الفاعلية قبل البدأ باجراء الاختبارات علي حيوانات التجارب.

جدول (٤-١٣): استعراض لمختلف انواع التداخلات والصفات الطبيعية الكيميائية وثيقة الصلة والمعايير المستخدمة في وصف التداخلات

التداخل (التفاعل)	الصفات الطبيعية للمواد	المعيار
التداخل الكاره للماء	كره الماء	معامل التوزيع بين وكتانول -ماء Kow, Poct.
التداخل الالكتروستاتيكي - ايون-ايون - ايون-جزئ ثنائي الاستقطاب - ثنائيالاستقطاب/ثنائي الاستقطاب	 شحنة علي الذرات شحنة علي الذرات شحنة علي الذرات	ثابت شحنة/هاميت
الرابطة الايدروجينية	شحنة علي الذرات	ثابت شحنة/هاميت
تداخل فاندر فاليس	القطبية	انكسار المولر
الاعاقة الاستراتية	الحجم	قطر فاندر فالس/ثابت تافت
الرابطة الاشتراكية	تحفيز Q٥٠ والتشابه الوسطي	ثابت هاميت/ثوابت معدل التفاعل

مثال افتراضي نظري: فعل مجموعة المبيدات الحشرية المعروفة جيدا وهي استرات المركبات الفوسفورية العضوية (OP esters) تبني علي اساس التثبيط غير العكسي irreversible للانزيم اسيتايل كولين استريز (AChE) بشكل تخصصي عن طريق فسفرة مجموعة الايدروكسيل الكحولية في شقوق السيرين في AChE (شكل ٤-٤-ب). تتفاعل مجموعة الايدروكسيل (OH) المحبة للنواة مع ذرة الفوسفور المحبة للالكترونات electrophilic. تركيب الاستر الفوسفوري الخاص موضحة في الشكل (٤-٤-أ). أي باحث بادئ يمكنة ان يصل الي الاستنتاج التالي. اذا تم ادخال ذرات هالوجينية (كلور او بروم) في حلقة الفينيل (C_6H_5) فان ذلك يزيد من صفة كره الذوبان في الماء (Kow) وما يتبع ذلك من التيسر عن موضع احداث الفعل. هناك

ميزة اضافية تتمثل في زيادة الشحنات الموجبة علي ذرة الفوسفور بسبب ان ذرات الهالوجينات عبارة احلالات ساحبة للالكترونات. من بين هذه المركبات البروموفوسفين (التي تحتوي علي الكلور في الاوضاع ٢ و ٥ وكذلك ذرة بروم في الوضع ٤) حيث تم تخليقها واظهرت فاعلية عالية (الشكل ٤-٤-ب). علي نفس المنوال فان ادخال مجموعة نيترو (NO_2) ذات تاثير موجب علي شدة التداخل مع الجزئ المستهدف حيث ان هذه المجموعة تزيد من الشحنات الموجبة علي ذرة الفوسفور من خلال التشابة الوسطي mesomerism. الميثيل براثيون. استرفوسفوري عضوي معروف وهو في الحقيقة يحتوي علي مجموعة نيترو عند الوضع -٤ (الشكل ٤-٤-ب). علي العكس فان ادخال مجموعة ميثيل (CH3) يؤدي الي نقص الشحنات الموجبة علي ذرة الفوسفور. تخليق واختبار هذه المركبات لم تحاول بجدية من قبل الباحثين لعدم جدواها.



شكل (٤-٣): بعض مركبات الفوسفات العضوية

a. التركيب العام لمجموعة خاصة من الفوسفات العضوية (OP).

b. التداخل بين مركبات (OP) وايدروكسيل السيرين انزيم (AChE).

c. تركيب البروموفوسفين والميثيل براثيون.

من الممكن التاثير علي فعالية ونشاط المركبات عن طريق تغيير صفاتها الطبيعية الكيميائية مثل Kow او الشحنات علي الذرات. الامثلة التي ذكرت اعلاه هي امثلة نوعية qualitative. الاقتراب الكمي Quantitative يفضل لعمل التنبؤات الكمية. لقد تم تطوير ثلاثة طرق او اقترابات للعلاقات بين التركيب والفاعلية كميا QSAR لوضع العلاقة بين الصفات الطبيعية –الكيميائية والنشاط البيولوجي:

١- تحليل هانسن.
٢- طريقة ويلسن الحرة.
٣- طرق تمييز النظم.

الطريقيتين الاوليتين يمكن استخدامهما اذا كان المطلوب الحصول علي علاقات كمية بينما الاقتراب الاخير يناسب بشكل كبير وضع العلاقات تحت مسميات نوع التاثير. الهدف الرئيسي يبقي هو التنبؤ بالنشاط البيولوجي. المثال المذكور اعلاه المتعلق بتطوير المبيدات يوضح هذه الاقترابات. هذه الطرق يمكن ان تستخدم كذلك في التنبؤ بالتاثيرات السامة.

تحليل هانش Hansch Analysis

طريقة هانسن تبني علي اساس المعادلة .. (٣) والتي تشير الي ان تركيز المادة المطلوب لشدة خاصة من التاثير تعتمد سلاسل من المركبات علي معيار للاحتمالات Pr1 و Pr2

$$(٣) \; .... \; \text{Log}(1/C) = \text{Log Pr1} + \text{Log Pr2} + \text{constant}$$

لقد اتضح واقعيا ان Pr1 (احتمالية ان المركب الجزئ يصل لموقع الفعل الخاص به او ينتقل) يعتمد بشدة علي كره الذوبان في الماء للمادة المعنية. هذا يمكن التعبير عنه عن طريق معامل التوزيع الجزئي بين الاوكتانول والماء (Kow) كما يلي:

$$\text{المعادلة (٤)} \; .... \; \text{Log Pr1} = a \log kow + \text{constant}$$

في بعض الاحيان فان ادخال العامل لوغاريتم Log kow الثنائي ينتج تمثل افضل مع البيانات التجريبية. في هذه المواقف فان المعادلة (٤) تمتد باستخدام المسمي $(\text{Log kow})^2$. المعادلة (٤) تفترض ان مال المادة في الجسم (حركية) بسيط : تنتشر المادة مباشرة في ناحية الجزئ المستهدف. في العديد من الحالات فان الحركة تبرهن انها معيار معقد كمثال ما يحدث عندما ترتبط المادة علي بروتينات الدم او تمثيل الي مركب نشط والذي بدورة يكسح قبل ان يصل لمكان احداث فعله. في هذه الحالات فان احتمالية وصول الوسيط النشط الناتج من المركب الي الهدف او الجزئ المستهدف (Pr2) لا يمكن التعبير عنها ببساطة من المعادلة (٤). في التفاعل العكسي فان Pr2 (احتمال دخول الجزئ في تداخل مع الجزئ المستهدف) يتناسب طرديا مع ثابت الاتزان (k) بغرض التداخل مع الجزئ المستهدف حيث:

(٥) ...... Log Pr2 = Log k + constant

دمج المعادلات ٣ ، ٤ ، ٥ تؤدي للحصول علي العلاقة :

(٦) .... Log 1/c = a log kow + logk +ثابت

اذا استخدمت المعادلة (٦) مع مركبات افتراضية يصبح من الضروري توفر طرق لتقدير k , kow. بدون هذه الطرق يكون الموضوع كلة نظري صرف. هذا الاقتراب يمكن تطبيقة بعد تطوير طرق جديدة لحساب وتقدير k , kow للحصول علي مركبات عطرية مرتبطة تركيبيا باستخدام معايير الاحلال substituent parameter.

١- ثوابت الاحلال:

معامل التوزيع الجزئي بين الاوكتانول – الماء (kow) للمركبات التي ترتبط تركيبيا قد تحسب باستخدام ثابت الاحلال لل (π) kow التي وضعت بوسطة Fujita and Hansch (١٩٦٤). هذا الثابت يعرف علي النحو التالي:

$$\pi(x) = \text{Log kow}(C_6H_5X) - \text{LOG KOW}(C_6H_6) \quad \ldots(٧)$$

حيث C_6H_6 تمثل البنزين و C_6H_5X مشتق بنزيني مع ذرة ايدروجين ثم احلالها بالاحلال X (وليكن الكلورين كمثال). ان قيمة π لذرة الكلورين يمكن تقديرها في الاختلاف في قيمة KOW بين الكلوروبنزين والبنزين.

ثوابت لكل انواع الاحلالات يمكن تحسب عن هذا الطريق من خلال قيم kow التجريبية. الجدول (٤-٢٢) يتضمن قوائم بثوابت π لبعض الاحلالات الشائعة. يوضح الجدول ان الكلور والبروم واليود وكذلك مجاميع الميثيل ترفع من قيمة kow (قيم موجبة) بينما الاحلالات مثل ن أ٢ ، ن يد٢ ، أ يد تخفض من قيم kow (قيم π سالبة). تاثير المجموعة الاخيرة من الاحلالات لا تثير الدهشة حيث ان هذه المجاميع اكثر قطبية ومن ثم يكون لها تفضيل قوي للوسط المائي. الثابت π اضافي وهذا يعني ان مع وجود ذرات ايدروجين اكثر في تركيب معين (R) يمكن احلالها بواسطة الاحلالات (X1 , X2) فان Log kow يمكن الحصول عليه في المعادلة

$$\text{Log kow}(Rx1\ x2\ \ldots) = \text{Log kow}(RHH\ldots) + \pi\ X1 + \pi\ X2 + \ldots \quad (٨)$$

لقد تم حساب ثوابت π في الجدول (٤-٢٢) من قيم kow لمشتقات البنزين. لقد وجد انه بينما يكون اسهام احلال خاص لقيم kow بالتقريب هو نفسة للعديد من التراكيب الاخري. لقد جعل ذلك امكانية الوصول لتقدير عقلاني للوغاريتم kow مع كل انواع التراكيب.

جدول (٤-١٤): احلالات عدد من المركبات الاورماتية (C6H5X).

الاحلالات	π	t	ميتا	بارا	E
H	٠,٠٠	٠,١٧٥	٠,٠٠	٠,٠٠	١,٢٤
F	٠,١٤٤	٠,٣٩٩	٠,٣٤	٠,٠٦	٠,٧٨
Cl	٠,٧١	٠,٩٢٢	٠,٣٧	٠,٢٣	٠,٢٧
Br	٠,٨٦	١٠١٣١	٠,٣٩	٠,٢٣	٠,٠٨
I	١,١٢	١,٤٤٨	٠,٣٥	٠,١٨	-٠,١٦
NO2	-٠,٢٨	-٠,٠٧٨	٠,٧١	٠,٧٨	-١,٢٨
NH2	-١,٢٣	-٠,٨٥٤	-٠,١٦	-٠,١٦	٠,٦٣
OH	-٠,٦٧	-٠,٣٤٣	٠,١٢	-٠,٣٧	٠,٦٩
CN	-٠,٥٧	-٠,٢٠٥	٠,٥٦	٠,٦٦	٠,٧٣
CH3	٠,٥٦	٠,٧٠٢	-٠,٠٧	-٠,١٧	٠,٠٠
CH2	--	٠,٥٣٣	--	--	--
CH2CH2CH2	١,٥٥	--	٠,٠٧	-٠,١٣	-٠,٣٦
C6H5	١,٩٦	١٠٨٨٦	٠,٠٦	-٠,٠١	--
C6H4	--	١,٦٨٨	--	--	--
C6H3	--	١,٤٣١	--	--	--

لوج kow للبنزين = ٢١٣

π = ثابت الاحلال لكره الذوبان في الماء

F = ثابت التجزئ للكره الذوبان في الماء

σ = ثابت هاميت لتاثير الاحلال علي توزيع الالكترون

Es = ثابت تافت للاعاقة الاستراتية

يجدر الرجوع لمرجع Hansh and Leo (١٩٧٩) و Rekker (١٩٧٧) للوقوف علي الاستعراض المرجعي للثوابت الاحلالية. بالاضافة الي ذلك توجد نظم مختلفة لتقدير ثوابت الاحلالية. بالاضافة الي ذلك توجد نظم مختلفة لتقدير ثوابت، πتعتمد علي المركب الاصلي.

ثوابت الاحلال التي حسبت مع مشتقات البنزين لا تنطبق عمليا علي الفينولات والانيلينات. لذلك تم حساب ثوابت احلالية اخري للتراكيب الاخري علاوة علي التراكيب العادية. هذه الثوابت يرمز لها π وقد وجدت تعتمد علي الموضع الاحلالي (اورثو–ميتا–بارا).

اطروحة

باستخدام Log kow للتولوين (٢,٦٩) وقيم π من الجدول (٤–١٤) احسب kow لكل من ٢–نيتروتولوين، ٤–بروموتولوين، ٢–ميثيل تولوين (اوكسي–زيلين)، ٢–كلورو–٣ بروموتولوين.

هذه الطريقة تستخدم فقط مع المركبات المرتبطة من حيث التركيب (في هذا المثال مشتقات التولوين). الطريقة التي وضعها Rekker لا تجابة هذه الحدود. طريقة ريكر تعتمد علي قيم التجزئ Fragmental values. يتم تجزئة الجزئ في عدة أجزاء ومن ثم يمكن حساب kow في قيم التجزئ (Fi) من المعادلة $\text{Log kow} = \sum$ Fi ..... (٩). لقد قام ريكي بحساب قيم التجزئ للعديد من الاجزاء وبعض هذه القيم مدون في الجدول (٤–٢٢) وفي بعض الحالات تحتاج هذه القيم للضبط.

مثال: حساب kow تبعا لطريقة ريكر

لوغاريتم kow لمركب ٢–كلورونيتروبنزين (C6H4 CL NO2) يمكن ان تحسب من قيم التجزئ للمركبات C6H4 ، Cl ، NO2 علي النحو التالي:

قيمة التجزئ لمركب	C6H4	١,٦٨٨
قيمة التجزئ لمركب	CL	٠,٩٢٢
قيمة التجزئ لمركب	NO2	<u>٠,٠٧٨–</u>
لوغاريتم	KOW	٢,٥٣ +

اطروحة

باستخدام طريقة Rekker احسب Log kow لنفس المركبات في الاطروحة السابقة؟ بالاشتقاق مع ثوابت π فان ثوابت الاحلال الاخري ادخلت لتقدير شدة التداخل مع الجزئ المستهدف (او k في المعادلة ... ١). Log 1/C = a log kow + Logk + constant. Kow و π عبارة عن معايير جيدة للتداخلات الكارهة للماء. مع التداخلات الالكتروستاتيكية والارتباط بالروابط الايدروجينية وبالرغم من ان الشحنة علي الذرات هي التي تمثل الاهمية. الاحلالات التي تؤثر علي توزيع الشحنة في الجزئ من خلال تحفيز والتشابة الوسطي (كما هو واضح في مثال استرات الفوسفور العضوية في الشكل ٤-١٥).

لوصف تاثيرات الاحلالات علي توزيع الشحنة قدم Hammett في الاربعينات ثابت الاحلال لتوزيع الشحنة والذي يبني علي التوازن الايوني لحامض البنزيك



$$C6H5CO2H \rightleftharpoons C6H5CO2^{-} + H^{+}$$

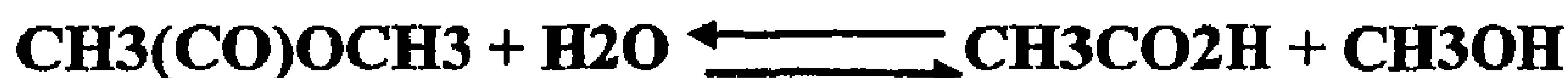
الاحلالات علي حلقة البنزين تؤثر علي الشحنة السلبة للايون وكذلك علي قابلية هذا الانيون للبروتونات. ثابت هاميت هذا يعرف علي النحو التالي:

$$(X) = PKA\ (C6H4\ x\ CO2H)^{-}\ PKA\ (C6H5CO2H) \quad .... \ (١٠)$$

حيث C6H5CO2H عبارة عن حامض البنزويك بينما C6H4XCO2H حامض بنزويك تم احلال احدي ذرات الايدروجين بالاحلال X(PKA = LOGKA) (KA هو ثابت التاين للحامض). قيم π لبعض الاحلالات موجودة في الجدول (٤-14). القيمة الموجبة توضح ان الاحلال هو جاذب قوي للالكترون عن الايدروجين (مثل الكلورCL) اما الاحلالات ذات القيم السالبة π تعتبر جاذبات ضعيفة للالكترونات عن الايدروجين.

في الاساس فان ثوابت تعتبر اضافية كذلك. اذا كان يوجد اكثر من احلال واحد فان ثوابت المقابلة قد تجمع علي غرار ثابت فان ثابت σ لا يمكن ان يستخدم مع جميع الحالات للمركبات جميعا. الي جانب ثابت σ القياسي فان الثوابت الاخري (σ ، σ) قدمت لانواع خاصة من المركبات مثل الفينولات والاثيلينات. تعتمد ثوابت σ كذلك علي وضع الاحلال (اورثو ، بيتا ، بارا).

لقد استخدم ثابت تافت Es مرات كثيرة كثابت احلال للاعاقة الاستراتية (تافت ١٩٥٦). هذا الثابت ذو علاقة بثابت المعدل rate constant (k) لتحليل الميثيل اسيتات مائيا



CH3(CO)OCH3 + H2O ⇌ CH3CO2H + CH3OH

تعرف Es كما يلي:

$$Es(X) = \log k(XCH_2(CO)OCH_3) - \log k(CH_3(CO)OCH_3) \quad (١١)$$

حيث CH3(CO)OCH3 هي الميثيل اسيتات بينما XCH2(CO)OCH3 هي الميثيل اسيتات الذي تم فيها احلال ذرة ايدروجين بالاحلال X في شق الاسيتات. الجدول (٤-٢٢) يقدم قوائم Es لمختلف الاحلالات. كلما كبر الاحلال كان يتغير من كلور الي بروم الي اليود تقل قيمة Es.

٢- اقتراب هانش:

مع ثوابت الاحلالات π ،σ، Es فان المعايير متوفرة للتزويد بالمعلومات عن تاثيرات الاحلالات علي kow وتوزيع الشحنات والاعاقة الاستراتية في الجزئ مع سلاسل المشتقات التركيبية. يمكن ان تستخدم هذه المعايير لتقدير قيم kow , k في المعادلة (٦). بالاضافة الي ذلك فان kow يمكن حسابها باستخدام قيم تجزئ ريكر. قيمة لوغاريتم k من المعادلة (٦) يمكن ان يحل محلها المعادلة

المعادلة (١٢) تصبح حقيقية اذا كانت التاثيرات المنفردة الاستراتية والالكتروستاتيكية تحدد قابلية الجزئ المستهدف للمادة. في الطبيعي ان يكون في الامكان ان واحد فقط من هذين المعيارين يمثل اهمية. احلال المعادلة (١٢) للوغاريتم k في المعادلة (٦) ينتج

(١٣) ...... $\text{Log } 1/C = a \log kow + b \;\; \sigma + CEs + d$

المعادلة (١٣) تسمي معادلة هانش علي اسم هانش ١٩٧٣. اذا استخدمت المعادلة (١٣) مع سلاسل من المشتقات التركيبية فان kow قد يحل محلها π بالاضافة الي ذلك وفي الاساس فان المعادلة يمكن ان تمتد للتطبيق مع معايير اخري كتلك الموضحة في الجدول (٤-١٢). بالطبع ليست هناك حاجة ان تكون كل المعايير وثيقة الصلة. توثيق الصلة مع كل واحد يتقرر تبعا لنوع التاخل بين المادة الفعالة والجزئ المستهدف.

اذا كانت القيم التجريبية لوغاريتم log ١/C معروفة لعدد محدود من المركبات فان المعادلة (١٣) يمكن حلها عن طريق احلال القيم المقابلة σ Es , kow. هذا يقدم قيم للمعادلات a وحتي d. لذلك يصبح في الامكان حساب log 1/C للمركبات عن طريق احلال القيم المقابلة Es , kow علي التوالي. ميزة هذا الاقتراب انه يمكن استخدامة للتنبؤ بالنشاط البيولوجي للمركبات التي لم تدرس او تخلق بعد. المعادلة(١٣) يمكن حلها بواسطة الانحدار الخطي المتعدد.

اطروحة

الانحدار الخطي المتعدد عبارة طريقة رياضية تماثل وبشدة الانحدار الخطي العادي فيما عدا عدد المعايير في المعادلة. الانحدار الخطي

(١٤) .... $y(i) = ax(i)+C$

الانحدار الخطي المتعدد يساوي

(١٥)..... $y(i) = a\, x_1(i) + b\, x_2(i) + c\, x_3\,(i) + ... + c$

$$y(i) = a\ x_1(i) + b\ x_2(i) + c\ x_3\ (i) + \ldots + c$$

اذا كانت قيم $y(i)$ ، $x_1(i)$ ، $x_2(i)$ متيرة لمجموعة بيانات مركبات n فان المعادلات ١٤ ، ١٥ يمكن حلها بطريقة اقل المربعات Least-squares. هذه الطريقة تمكن من حساب معادلات a,b,c ... والثابت c بواسطة تقليل الاختلافات بين قيم y المحسوبة (y) والقيم التجريبية. كمثال خذ حزمة عشوائية من البيانات (جدول ٤-٢٣). البيانات الموجودة في الجدول تقارن بين ٩ نقاط ومعياران (x_1, x_2). القيم العددية للعوامل y , x_1 , x_2 موجودة مع كل من النقاط التسعة.

جدول (٤-١٥): قيم $y(i)$ ، $x_i(i)$ ، $x_2(i)$

العدد	Y	X_1	X_2
١	٠,٦١	٢,٨٩	٤,٣٦ -
٢	٠,٠٩	٥,٣٣	٤,١١ -
٣	١,٠٠	٣,٤٩	٤,٥٩ -
٤	١,٦٨	٢,٨٤	٥,٥٢ -
٥	٠,٨٩	٤,٢٢	٥,٠٥ -
٦	١,٤٠	٣,٦٨	٥,٣١ -
٧	٠,٢٣	٣,٣٢	٤,٠٤ -
٨	صفر	٥,٢٤	٤,٢٣ -
٩	٠,٦٣	٣,٧٠	٤,٠٠ -

y(i): experimental value of y y — القيمة التجريبية للعامل

ŷ(i): calculated value of y. y — القيمة المحسوبة للعامل

ym: mean value of y x — متوسط قيمة

n: number of data — عدد البيانات

k: number of parameters

عدد المعايير *(different χ values) in the equation*

باستخدام طريقة اقل المربعات يمكن الحصول علي المعادلة التالية:

$$Y(i) = 0.23\ x_1\ (i) + 0.76\ x_2\ (i) + 1.88 \quad \text{..... (١٦)}$$

جودة المعادلة يعبر عنها بواسطة العلاقة او معادلة الارتباط (r) والانحراف القياسي (s). اذا كانت القيم المحسوبة y(i) فان r=1 و s=صفر. هذه الحالة لا يمكن ان توجد واقعيا بسبب وجود عدم يقين في مقاييس y , x (مثال ذلك كما في حالة الخطأ التجريبي). كلما اقترب المعيار r من القيمة (١) قيمة منخفضة (s) يتحصل علي ارتباط واضح بين x(i) و y(i). لقد نشرت جداول تسمح بتاكيد ماذا كانت قيم r معنوية ام لا. القيم العددية للعامل s , r يمكن حسابها علي النحو التالي:

طريقة اقل المربعات يمكن ان تستخدم اذا كان عدد المعايير المختلفة (x) يبني بشكل كبير علي عدد البيانات (n) بوجة عام فان عدد البيانات (n) يجب ان يكون ٤-٥ مرات عدد المعايير المختلفة (k). يعتبر الارتباط جيدا اذا كان معامل الارتباط (r) اكبر من ٠,٩٥.

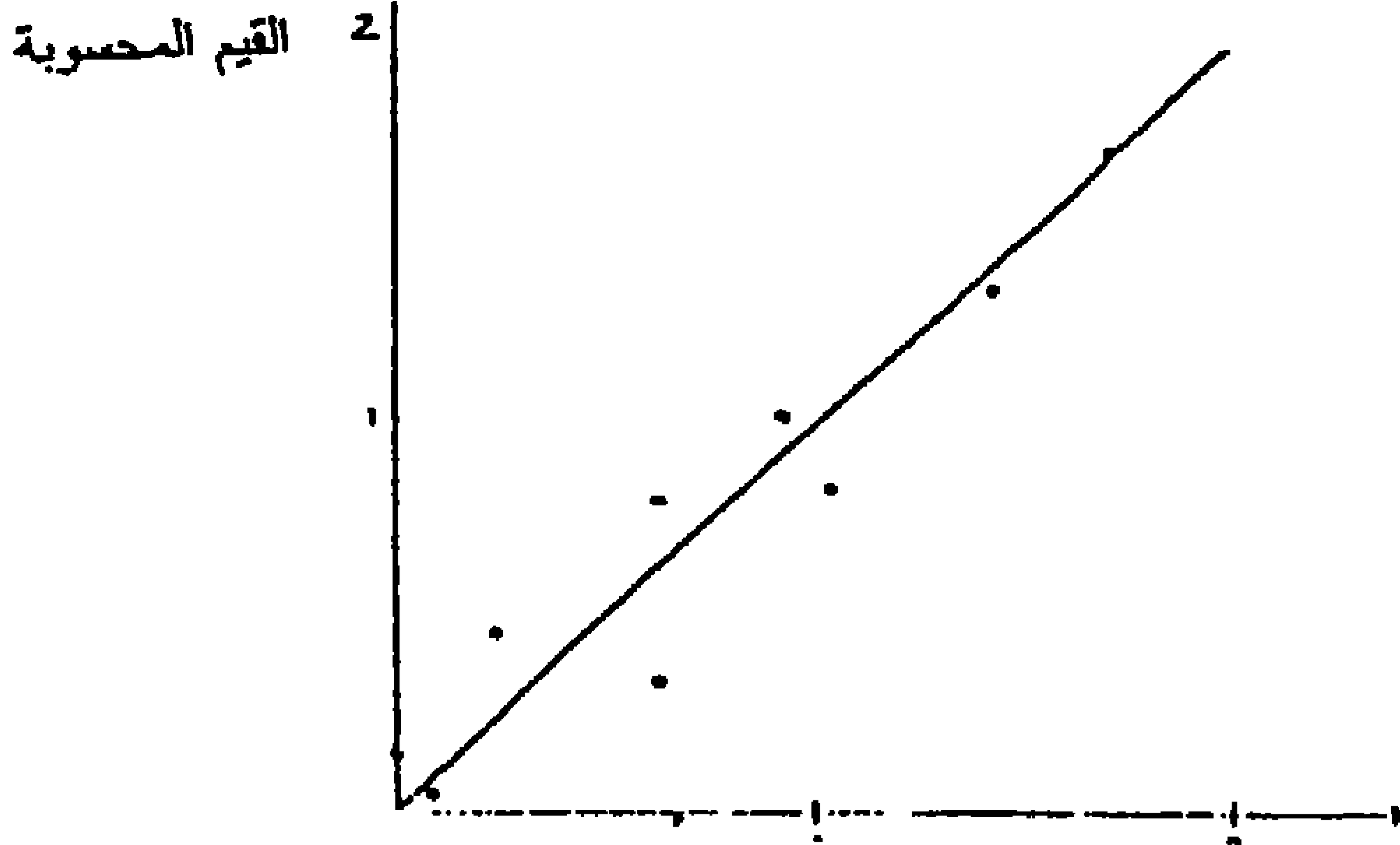
اطروحة ماذا يحدث للعامل (r) مع التوافق الجيد بين المعادلة والقيم التجريبية؟ اشرح هذه الاطروحة. استخدام المعادلة ١٧ ، ١٨ مع مجموعة البيانات في الجدول (٤-١٥) تعطي قيم ٠,٩٥٣ ، ٠,٢٠ علي التوالي للارتباط او معامل الارتباط (r) والانحراف القياسي (s). البيانات من الجدول (٤-٢٣) تتطابق مع المعادلة التالية:

$$Y(i) = 0.23x_1(i) + 0.76x_2(i) + 1.88 \qquad (8.16)$$

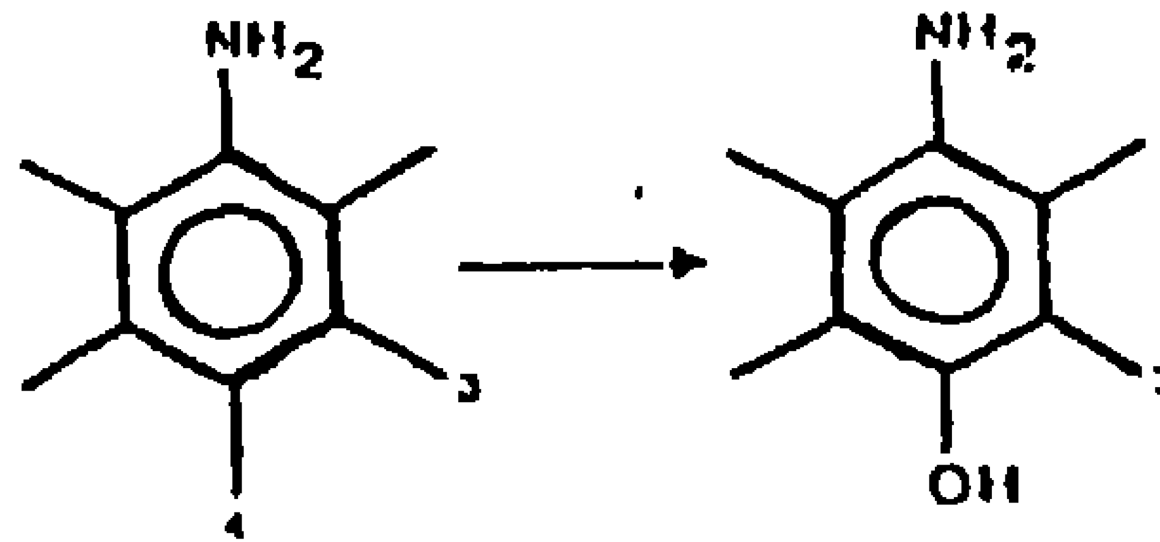
$$N = 9 \qquad r = 0.953 \qquad s = 0.20$$

الدرجة التي عندها يمكن تمثيل القيم التجريبية (y) من المعادلة (١٦) موضحة في الشكل (٤-١٦). في هذا الشكل فان القيم المحسوبة للعامل y (محور y) يمثل ضد القيم التجريبية للعامل y (علي المحور x). الخط المستقيم المرتبط مع الموقف الذي

يكون فيه y المحسوبة مساوية لقيم y التجريبية. كلما كانت النقط قريبة علي الخط كلما كانت المعادلة افضل حيث تكون قيمة (r) اعلي و (s) اقل. سوف تعطي بعد الامثلة عن تطبيق الانحدار الخطي المتعدد وتحليل البيانات البيولوجية باستخدام معادلة هانش.



شكل (٤-٤): القيم التجريبية Y(i) حيث مثلت Y في مقابل Y(i) للعامل Y. تم حساب Y(i) من المعادلات والبيانات في جدول (٤-٢٣).



شكل (٤-٥): هيدروكسلة الانيلينات بواسطة انزيمات الميكروسوم.

بعض الامثلة عن تحليل هانش Hansch analysis الانيلينات يسهل هيدروكسلتة عند الموضع -٤ (الشكل ٤-٦). البيانات عن الهيدروكسلة في الجدول (٤-١٥-أ). مجموعة المواد تتكون من ١١ مشتقا من الانيلين التي تختلف في الاحلالات علي ذرة النتروجين والاحلالات علي الوضع (٣) علي الحلقة العطرية من جانب اخر. لوغاريتم kow يتراوح من ٠,٩٠ للانيلين وحتي ٣,١٦ لمركب ن-بيوتيل الانين (N-C4H5). من الواضح ان ذرات الهالوجين ومجاميع الالكيل تزيد في لوج

kow. كلما طالت سلسلة الالكيل زادت قيمة logkow. الجدول (٤-١٥-أ) يوضح قيم Es, σ للاحلال علي الوضع (٣) للحلقة العطرية. المركبات الخمسة الاولي ذات ذرة ايدروجين عند هذا الوضع (σ = صفر ، Es = ١,٢٤). بالنسبة للستة مركبات المتبقية اختلفت وتباينت σ، Es. لتلخيص الوضع توجد بيانات عن:

١- النشاط البيولوجي (BR) مثل الهيدروكسلة بمجزئات الميكروسوم.

٢- kow , σ , Es كمعايير لكره الماء والتاثيرات الالكترونية والاعاقة الاستراتية.

باستخدام الانحدار الخطي المتعدد. مع هذه البيانات فان المعادلة (١٣) يمكن حلها الان.

جدول (٤-١٥-أ): الصفات الطبيعية الكيميائية وهيدروكسلة مجموعة الانيل (الاستجابة البيولوجية

المركب	لوغاريتم عامل كره الماء	σ	Ea	لوغريتم الاستجابة البيولوجية (BR) لمشتقات الانيلين.	
				التجريبي	المحسوب
H (aniline)	٠,٩٠	٠,٠٠	١,٢٤	١,٧٢	١,٦٧
N-C4H9	٣,١٦	٠,٠٠	١,٢٤	٢,٣١	٢,٣٣
N-C3H7	٢,٦٦	٠,٠٠	١,٢٤	٢,٢١	٢,٢٠
N-C2H5	٢,١٦	٠,٠٠	١,٢٤	٢,١٤	٢,٠٦
N-CH3	١,٦٦	٠,٠٠	١,٢٤	١,٧٦	١,٩٣
3-CL	١,٨٨	٠,٣٧	٠,٢٧	١,٧١	١,٦٤
3-f	١,٣٠	٠,٣٤	٠,٧٨	١,٦٩	١,٦٦
3-Br	٢,٠٧	٠,٣٩	٠,٠٨	١,٦٤	١,٦٢
3-1	٢,٣٧	٠,٣٥	٠,١٦-	١,٥٨	١,٦٢
3-ch3	١,٤٠	٠,٠٧-	٠,٠٠	١,٥٠	١,٤١
3-NO2	١,٣٧	٠,٧١	١,٢٨-	٠,٨٨	٠,٩٤
3-OCH3*	٠,٩٣	٠,١٢	٠,٦٩	٠,٥٧	١,٥٣

[a]Microsomal fractions of the liver, lung and kidneys of the rabbit.

[B]BR : biological response as amount of substrate converted (expressed as the % relative to-chloroaniline).

* This compound was not included in the QSAR equations.

** Calculated from Equation 24.

في هذه الحالة فان معيار النشاط البيولوجي الموضح بالمختصر BR لا يعبر عنه كشدة تاثير خاص مع تركيز خاص (٢) ولكن علي صورة كمية المركب الناتجة. في الاساس لا يحدث اختلاف الخطوة الاولي تتمثل في حساب العلاقة بين مختلف الصفات الطبيعية والكيميائية الميسرة (Logkow, 6 , Es) والتاثير البيولوجي (في هذه الحالة الهيدروكسلة). اذا استخدم الانحدار الخطي المتعدد لمجموعة البيانات في الجدول ٤-١٥-أ يمكن اشتقاق سبعة معادلات:

- معادلات مع معيار واحد فقط (Logkow, σ, Es).
- معادلات مع معيارين (Logkow, σ, logkow, Es).
- معادلة مع المعايير الثلاثة Logkow, σ, Es.

المعادلات الاخري موضحة في الجدول (٤-١٥-ب).

جدول (٤-١٥-ب): المعادلات المتحصل عليها باستخدام تحليل الانحدار الخطي المتعدد للبيانات الموجودة في الجدول (٤-١٥-أ) وسوف اتركها بالانجليزية حتي لا تحدث اخطاء.

Log BR=(n=11)	R	Sd	Equation-number
0.39 log kow + 1.01	0.65	0.31	8.19
-1.12 σ + 1.95	0.72	0.29	8.20
$0.41E_a + 1.52$	0.88	0.20	8.21
0.31 log kow + 0.96σ + 1.32	0.89	0.20	8.22
0.27 log kow + 0.36 Ea + 1.03	0.98	0.08	8.23
-0.07σ + 0.40 Ea + 1.54	0.88	0.21	8.24
0.27 log kow – 0.106σ + 0.34 Ea + 1.06	0.98	0.08	8.25

الخطوة التالية تتمثل في الكشف عن جودة هذه المعادلات بمساعدة معامل الارتباط r. نظرة عن جودة المعادلات فقط يتضح ان المعادلات ٢٣ ، ٢٥ توضح الارتباط الجيد (r=0.98). المعادلة (٢٥) ليست افضل من المعادلة (٢٣) (قيم الانحراف القياسي هي نفسها). يمكن الاستنتاج من هذه المعادلات ان ادخال المعيار σ لم تؤدي الي معادلة افضل. بكلمات اخري فان الاختلافات في توزيع الالكترونات بين مشتقات الانيلين التي تتسبب بالاحلالات في الوضع (٣) يبدو ان ليس لها تاثير علي درجة الهيدروكسلة. لذلك فان المعادلة (٢٣) تبقي وفيها معايير Es , Logkow. الوصف الدقيق للبيانات التجريبية يبدو انها تتطلب كلا المعيارين. المعادلات ذات Logkow فقط (٨,١٩) او Es (٨,٢١) ذات جودة اقل (r = ٠,٦٥ ، ٠,٨٨ علي التوالي).

الخطوة الاخيرة تشمل تمثيل المعادلات. كلا عوامل كره الماء (Logkow) والعامل الاستراتي (Es) يؤثرا بوضوح علي الهيدروكسلة قيم المعادلات في المعادلة (٢٣) توضح ان الهيدروكسلة تنقص اذا زاد حجم الاحلال بينما BR تتناقص اذا نقصت Es. تفسير هذا الوضع يتاتي من مثال وجود احلالات كبيرة عند الوضع (٣) تحول وتخفي الاقتراب للانزيم مما يؤدي الي تحول اقل شدة للوسيط.

اطروحة احسب لوغاريتم BR لمركب ٣- كلوروانيلين باستخدام المعادلة (٢٣) (جدول ٤-٢٤-ب) وبيانات لوج Es , kow (جدول ٤-٢٤). قارن النتائج مع القيم التجريبية للوغاريتم BR.

العمودين الاخيرين في الجدول (٤-٢٤-أ) تقارن القيم التجريبية Log BR مع تلك المحسوبة باستخدام المعادلة (٢٣). بوجة عام فان هذه المقارنة اوضحت تقارب شديد عند اشتقاق المعادلة (٢٣) ثم استبعاد مركب واحد (٣-ميثوكسي انيلين) لانه يقع خارج العلاقة التي تعبر عنها المعادلة (LogBR التجريبي و LogBR المحسوبة تساوي ٠,٥٧ ، ١,٥٣ علي التوالي). المثال المذكور اعلاه يوضح العديد من النواحي المتعلقة باقتراب هانش:

لقد اتضح ان عملية مثل تمثيل سلاسل من مشتقات الانيلين يمكن وصفها بدقة عن طريق العلاقة بين التركيب الكمي والفاعلية QSAR.

- تاثيرات المعايير (Logkow , Es) توضح ان التداخلات الكارهة للماء والتنافر الاستراتي تلعب دورا في التداخل مع الانزيم.
- معادلة QSAR (معادلة ٢٣) يمكن ان تستخدم في الاساس للتنبؤ بالدرجة التي يمكن ان تمثل مشتقات الانيلين التي لم تختبر. حيث ان قيم Log BR التجريبية والمحسوبة لمركب مثل ٣- ميثوكسي انيلين تختلف بشكل كبير بينما الشرح ليس كافيا فان هناك صعوبات مرتبطة بالتنبؤ بالنشاط البيولوجي.

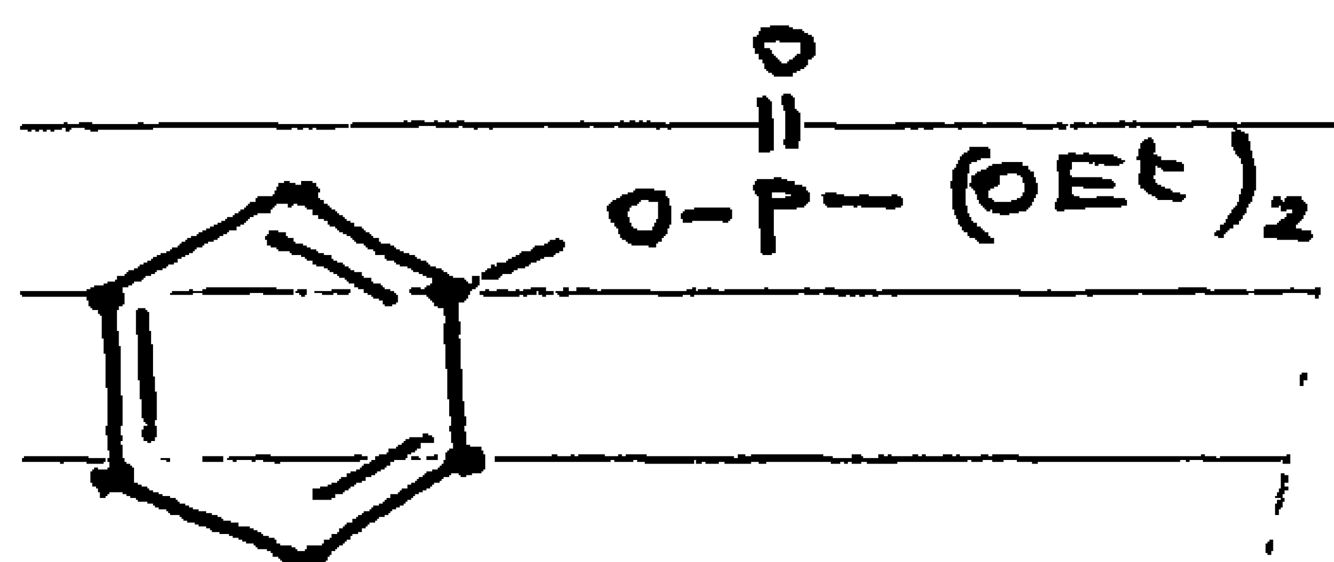
لقد اجريت العديد من دراسات QSAR (معادلة – ٢٣) علي الاسترات الفوسفات العضوية. في احدي هذه الدراسات استخدمت هانش علي سلاسل من استرات المبيدات الفوسفورية العضوية التي تختلف في الاحلالات علي الوضع بارا علي حلقة الفينيل شكل (٤-٧). المعايير التي تم فحصها هي:

- ثابت معدل التحلل المائي khyd.
- التركيز الذي يسبب ٥٠% تثبيط للاستيايل كولين استريز EC50 (ACHE).
- الجرعة النصفية القاتلة LD50 (في الذباب المنزلي الشائع).

بدون الرجوع او الخوض في البيانات التجريبية الواقعة نرجع الي المعادلات ذات معادلات الارتباط العالية (معادلات ٢٦، ٢٨ من Hansch و ١٩٧٣. ص ١١١).

$$\log k_{hydr} = 1.96\sigma^{-} - 6.62 \quad \text{.... معادلة (٢٦)}$$

$$n = 4 \qquad r = 0.969$$



شكل (٤-٦): التركيب العام للفوسفات العضوية في دراسة QSAR

معادلة (٢٧) ..... $\text{Log}1/\text{EC}50(\text{ACHE}) = 2.49\sigma^{-} + 4.18$

$N = 8 \quad r = 0.985$

معادلة (٢٨) ..... $\text{Log}1/\text{LD}50 = 2.42\,\sigma^{-} + 0.26 \quad - 0.60$

$N = 8 \quad r = 0.987$

توضح معادلات QSAR ان ثابت معدل التحلل المائي (معادلة ٢٦) وكذلك تثبيط انزيم AChE (معادلة ٢٧) ترتبط بوضوح بثابت σ. يستخدم معيار σ في $QSAR_S$ لانها تقود الي ارتباط افضل عن ثوابت σ العادية. تاثيرات σ لا تثير الدهشة حيث ان الاستبدالات علي حلقة الفينيل تؤثر علي الشحنة الموجبة لذرة الفوسفور وبالتبعية فان القابلية لمجاميع الايدروكسيل في الماء والسيرين تتاثر. الارتباط مع قيم LD50 في الذباب المنزلي الشائع توضح انه بعيدا عن σ فان اصطلاح كره الذوبان في الماء (π) ذات اهمية كذلك. لذلك فان σ فقط ليست كافية للتاثير علي LD50 ويمكن تفسير ذلك بان القتل في مقابل التحلل المائي وتثبيط الانزيم يتضمن كذلك ظاهرة الانتقال.

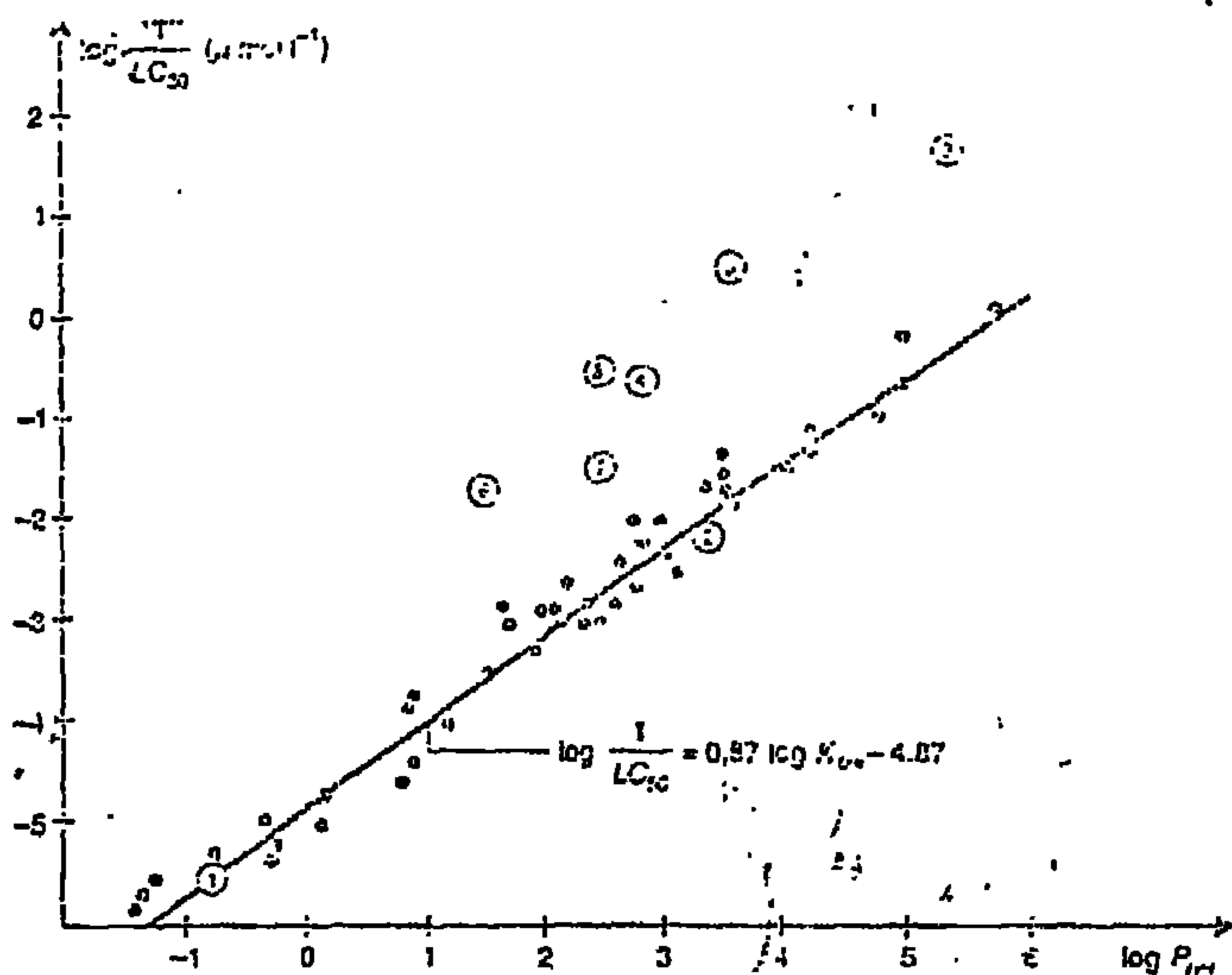
لقد شهدت الحقب التاريخية الاخيرة بحوث هامة في مجال QSAR في نواحي التوكسيكولوجيا المائية. المعادلة (+٢) توضح نتائج دراسة QSAR بواسطة konemann (١٩٨١). مجموعة البيانات تضمنت مجموعة من ٥٠ مركب غير نشط او غير متاين من المركبات العضوية مثل الايدروكربونات الاليفاتية والعضوية والمبيدات الايدروكربونية الكلورينية والكحولات والاثيرات والمركبات المشابهة. لقد وجد ارتباط جيد بين kow وقيم LC50 لمدة ١٤ يوم في الاسماك (ارجع لمعادلة(٢٩)

معادلة (٢٩) .... $\text{Log}1/\text{LC}50 = 0.871\ \text{logkow} - 4.87$

$n = 50 \quad r = 0.987$

الشكل (٤-٨) يوضح العلاقة بين لوج kow ولوج LC50. كلما زادت قيمة KOW كلما ارتفعت نسبة الموت (وقلت قيمة LC50). هذه الزيادة في السمية مع ارتفاع kow ترتبط بتحقيق ان المواد الاكثر كرها للماء تكون سهلة الامتصاص. الملامح المميزة لهذه الوراثة QSAR تتمثل في ان مجموعة البيانات ليست مقيدة علي المشتقات التركيبية. يتضح ان الاختلافات في قيم LC50 يمكن ان تفسر بشكل كامل عن طريق الاختلافات في kow حيث ان المعادلة من النادر تحسينها عن طريق ادخال معايير اخري. حقيقية ان هذه المواد الخمسين يكن ان توصف عن طريق المعادلة الوحيدة هذه توضح ان هذه المواد يمكن ان يكون لها افعال متشابهة. لقد افترض من تجارب تقدير LC50 ان التاثير مقارن مع المواد المخدرة المتطايرة التاثير غير حساس نسبيا للصفات التركيبية الخاصة ولكنها ترتبط ببساطة بالكره للذوبان في الماء. بكلمات اخري فان التقنيات المرتبطة بتاثيرات هذه المواد الخاصة ليست متخصصة بشكل كبير.

من النواحي المثيرة للاهتمام ان معادلة QSAR تمكن من التنبؤ بالقيمة الدنيا للمعيار LC50 لمركب معين. كل مادة عضوية لها هذا الفعل غير المتخصص علي الاقل وتكون سامة علي الاقل كما في حسابات التنبؤ بمعادلة QSAR. قيم LC50 التجريبية والقيمة الدنيا المحسوبة من LC50 لعدد من المواد مقارنة كما في الجدول (٤-٢٥) والشكل (٤-٨). المركبين الاولين في هذه السلاسل الميثانول، ٣-كلوروتولوين تنتمي الي مجموعة المركبات غير النشطة وغيرالايونية العضوية. لقد تم حساب قيمة LC50 الدنيا بناء علي kow والموجودة في العمود الثاني والمعادلة(٢٩). مع هذه المواد فان القيمة الدنيا LC50 المحسوبة تتوافق لحد كبير مع القيمة الملاحظة لل LC50. لقد كانت قيم الميثانول متطابقة بينما كانت القيم الدنيا المحسوبة LC50 لمركب ٣-كلوروتولوين مختلفة عن القيم التجريبية LC50 بالمعامل ١,٥. هذا الاختلاف يكون في حدود عدم الدقة العادية في تحديد قيم LC50.



شكل (٤-٧): العلاقة بين Log(1/LC50), Logkow لخمسين مركب غير متفاعل.

المركبات الخمسين غير المتفاعلة توضح بواسطة الخط الموقع من المعادلة(٢٨) المركب (١) ميثانول ، الثاني (٣-كلوروتولوين) تنتمي لهذه المجموعة من المركبات غير النشطة. المركبات من ٣-٨ (ويلرين -ملاثيون-لندين - ٣,١-داينتروبنزين ، ٣-٥-دايكلوروانيلين ، الفا-كلوروتولوين) ذات قيم LC50 منخفضة بالمقارنة بالمواد الخمسين الاخري.

المعادلة (٢٩) لا تصلح للتطبيق مع كل المركبات كما يتضح من الامثلة التالية:

- مركب مثل الديلدرين له قيمة LC50 تجريبية اقل من القيمة الدنيا المحسوبة LC50 بالعامل ١٠٠ (ارجع للجدول ٤-٢٥) هذه الحقيقة تنطبق كذلك علي المبيدات الاخري مثل الملاثيون واللندين وكذلك مع بعض المواد الكيميائية مثل الدايكلوروانيلين والدانيتروبنزين. السمية العالية (LC50 قليلة بالمقارنة بقيمة LC50 الدنيا) لهذه المواد يتحمل ان ترجع الي فعل اكثر تخصصية.
- المادة الاخيرة في هذا الجدول الفا-كلوروتولوين (او البنزيل كلوريد) لاول وهلة يبدو ارتباطها بالتركيب ٣-كلوروتولوين. لذلك فان هذا المركب علي عكس ٣-كلوروتولوين يكون اكثر سمية عن القيمة الدنيا LC50 المحسوبة. يمكن تفسير هذا الوضع من خلال

حقيقة انه علي عكس ٣-كلوروتولوين، الفا-كلوروتولوين مركب نشط متفاعل. هذا النشاط العالي ينتج نوع مختلف من الفعل. في نفس الوقت فان هذا المثال يوضح المخاطر المشتركة في التنبؤ بالسمية. المشكلة الكبري تقع في تقسيم مادة خاصة في الناحية اليمني. سوف يستمر استخدام هانش في مختلف التاثيرات والمواد.

جدول (٤-١٦): المقارنة بين LC50 الدنيا المحسوبة والتجريبية في الاسماك مع عدد من المركبات.

Compound	Logkow	LC_{50} (min)* µ mol l^{-1}	LC_{50} (exp.) µ mol l^{-1}
Methanol	-0.79	3.6 10^5	3.6 10^5
3-chlorotoluene	3.31	97	145
Dieldrin	5.30	1.8	0.017
Malathion	2.82	257	4.0
Lindane	3.53	63	0.20
1.3-dinitrobenzene	1.53	3467	56
3.5-dichloroanitine	2.42	578	24
α-chlorotoluene	2.48	513	3.1

**Calculated minimum LC50 for guppies (Equation 8.23) data from: Hermens et al. (1985).*

اقتراب ويلسون الحر Free-Wilson approach

علي عكس اقتراب هانش فان اقتراب ويلسون الحر لايبني علي الصفات الطبيعية الكيميائية ولكن علي تركيب المركب. نقطة البداية هنا هي ان تاثير الاحلال علي النشاط البيولوجي يكون اضافي additive ولا يعتمد علي وجود احلالات اخري.

هذا الاقتراب ينطبق ويطبق فقط علي المركبات ذات التراكيب الاشتقاقية. يبني اقتراب ويلسون الحر علي المعادلة العامة التالية:

$$BR = \sum (A_{ij} S_{ij}) + k$$ ..... معادلة (٣٠)

حيث BR = الاستجابة البيولوجية

Aij = اسهام الاحلال (i) في الوضع (J) في الجزئ علي BR.

Sij = يوضح ما اذا كان هذا الاحلال (i) موجود في الوضع j (S=1) او(S=O)

في الاقترابات التي استخدمت دمج ويلسون الحر واقتراب هانش كما وصف في دراسة QSAR في اتجاه التنبؤ بقيم LD50 علي الجرذان. لقد اقترح البحاث طريقة لحساب قيم LD50 لعدد ٤٢٥ مركب باستخدام معادلة QSAR. المعادلة النهائية كانت في صورة:

$$\text{Log } 1/LD50 = a\log kow + Bmw + C1X1(i) + c2X2(i) + \ldots + c27X27(i) + d$$

معادلة (٣١)

حيث kow – معامل التوزيع الجزئ بين الاوكتانول والماء.

MW = الوزن الجزيئي.

X1, X2 = عوامل مرتبطة بالصفات التركيبية الخاصة.

اعتمادا علي ما اذا كانت الشريحة التركيبية موجودة ام لا في مركب خاص فان X تساوي واحد او صفر علي التوالي. امثلة هذه الشرائح التركيبية تشمل مجاميع النيترو والكربونيل. لقد تم حل هذه المعادلة بتحليل الانحدار الخطي المتعدد الذي يقدم قيم عددية لمعاملات a,b,c-c27 , d وقد كان معامل الارتباط المتحصل عليه في النهاية ٠,٧٠٢. لقد واجه هذا الاقتراب الكثير من النقد. في البداية بنيت قيم LD50 علي مجموعة البيانات التي لم تقيم من قبل بشكل جيد. لقد تحصل علي البيانات من كل انواع التجارب لكل منها ظروفة الخاصة يعني ان البيانات غير قابلة للمقارنة حقيقة.

بالاضافة الي ذلك فان استخدام QSAR تعرض للنقد علي المستويات الاساسية خاصة ان العديد من المركبات المختلفة ذات التراكيب المختلفة والافعال المختلفة تتضمنها معادلة واحدة. علاوة علي ذلك فان استخدام QSAR وتحليلها ليقم LD50 تم تعرضها للنقد كذلك بسبب عدم وجود تقنية فعل مؤكدة في حالة حدوث الموت. يبدو ان جزء من هذا النقد قد تم تفنيده فيما عدا ان تحليل العلاقة QSAR لم تستخدم مع قيم LD50 او LC50. من المعايير الاكثر اهمية ما اذا كانت الارتباطات الملحوظة يمكن ان تستخدم تطبيقيا للحصول علي تنبؤات عقلانية. الطريقة المذكورة اعلاه عن التنبؤ بالجرعة النصفية القاتلة LD50 في الجرذان لا تستخدم كثيرا في الناحية العملية. هذه الطريقة لا تقدم توضيح او تفسير عن أي من صفات المواد تؤثر علي النشاط البيولوجي للمركب او سميتة. اقتراب هانش يستخدم بتكرار واضح ولحد ما فان استخدام معادلة هانش (التي توضح أي الصفات ذات اهمية) يمكن ان تعطي مؤشرات جيدة عن تقنية الفعل.

طرق نظم التعريف او التميز Pattern recognition techniques

استخدام طرق نظم التعريف او التميز في دراسات العلاقة QSAR من التطورات الحديثة. اصطلاح واختصار QSAR ليس مقرر حقيقة في هذا المجال حيث ان هذه الطرق تستخدم لايجاد العلاقات بين تركيب المادة ووجود او غياب تاثير خاص ومن النظر الي النواحي الكمية يفضل الرجوع الي هذه النواحي كعلاقات بين التركيب والفاعلية (QSAR). في هذا المقام سوف نتناول باختصار خلفية هذه الطرق. تستخدم طرق نظم التميز لتعريف العلاقات الكمية بين مجموعة من الاوصاف الجزئيئية ولوجود او غياب تاثيرات بيولوجية خاصة (مثل السرطانية). هذه الاوصاف الجزيئية قد تكون معايير توضح وجود شرائح تركيبية خاصة من الممكن ان تتكامل مع عوامل اخري مثل الصفات الطبيعية الكيميائية. كل جزئ يوصف ويتميز بعدد من الخصائص الجزيئية molecular descriptors (N). هذا يؤدي الي مجموعة من المركبات (n). استنباعا لذلك فان التحليل الاحصائي يقرر ما اذا كانت هذه الخصائص الجزيئية تحدد

وجود او غياب التاثير. لقد استخدمت هذه الطرق مع بيانات عن سرطانية الامينات العطرية والايدروكربونات العطرية عديدة الحلقات. لقد وجد في الغالب ان ٩٠% من المركبات يمكن ان تقسم بشكل صحيح وسليم.

تطبيقات طرق QSAR: في الاقسام السابقة تم التركيز علي طرق QSAR المختلفة. من الاسئلة الهامة المثارة ما اذا كانت هذه الطرق يمكن ان تستخدم عمليا خاصة في اتجاه اتخاذ القرارات ووضع السياسات Policy making. في الاساس فان احلال التجارب الحيوانية بحسابات السمية او التقديرات النوعية او الوصفية وكمثال المقدرة السرطانية للمركب التي تلقي الاهتمام. ليس من المستحب ان يتم احلال هذه الطرق الحسابية محل التجارب الحيوانية في المستقبل القريب. اقتراب هانش وطرق نظم التمييز او التفرقة ستظل تحمل في طياتها عنصر عدم اليقين uncertainity كما لا تكون مسئولة لوضع المعايير القياسية او اتخاذ القرار (مثل ما اذا كانت تقرر دخول مركب جديد في السوق ام لا) بناء علي عوامل عدم اليقين. السياسة الاوربية لتسجيل المواد الجديدة تصر بجزم علي ان البيانات التي يتحصل عليها من دراسات السمية علي الحيوانات ضرورية ومطلوبة. الولايات المتحدة الامريكية تاخذ اتجاه ومنحني مختلف: تستخدم وكالة حماية البيئة الامريكية EPA طريقة العلاقة QSAR وبياناتها في وضع السياسات الخاصة بالموافقة علي مواد جديدة. علي اساس هذه البيانات يتم تقرير ما اذا كانت هناك حاجة لبيانات تجريبية اضافية ام لا.

كيف يمكن استخدام العلاقة QSAR: بالرغم من وجود عدد من التطبيقات الممكنة لطرق QSAR نذكر منها القليل فيما يلي:

- يمكن استخدام QSAR في تقييم مخاطر عدد كبير من المواد الموجودة (حوالي ٦٠٠٠٠ مركب) والتي لا يوجد عنها سوي معلومات قليلة عن السمية. استخدام العلاقات بين التركيب والفاعلية تمكن من اختيار المواد

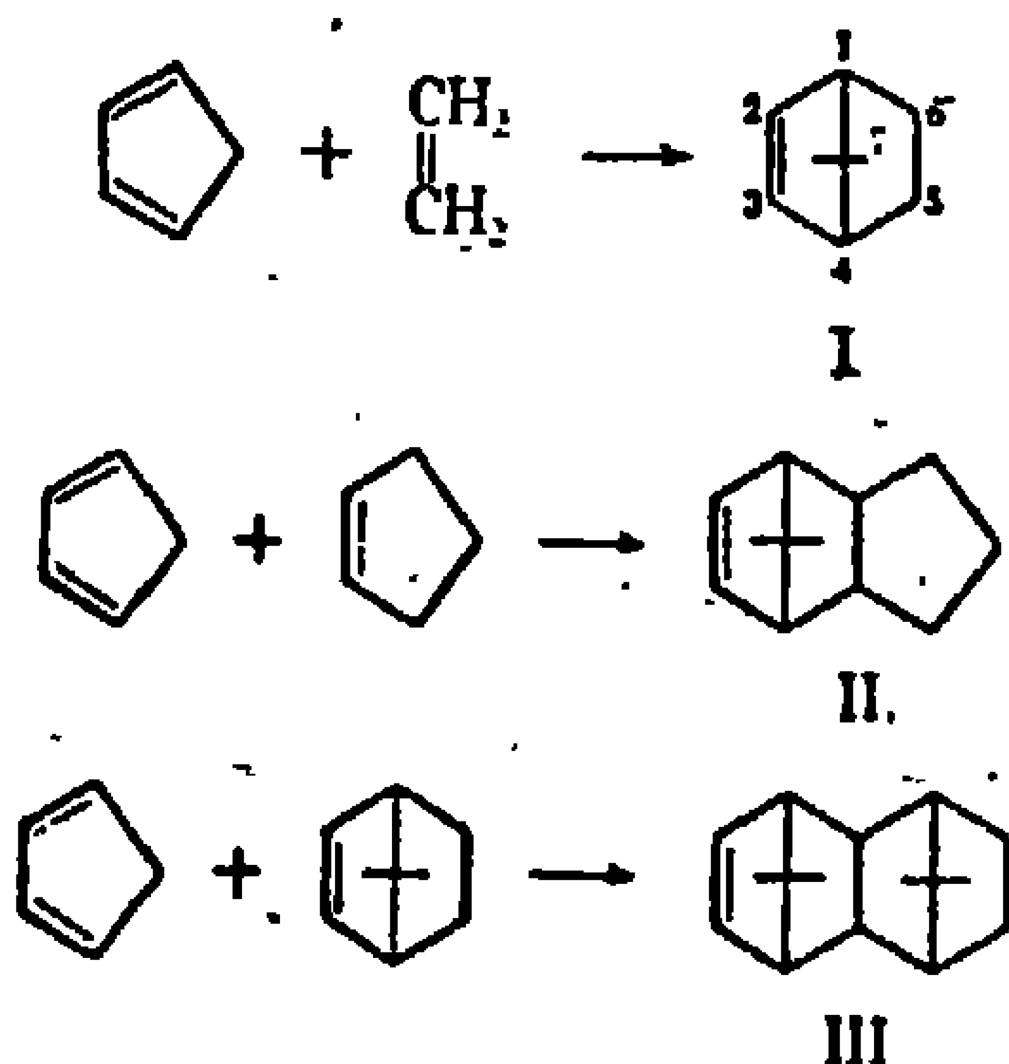
احداثها لمخاطر كبيرة مقارنة بالمواد الاخري قبل اختبارها (وضع اولوية للاختبار.

- السمية التي امكن التنبؤ بها يمكن مع غيرها من العوامل ان تحل محل مدي من المردودات التجريبية قبل اجراء تجارب LC50 فان مدي التركيزات التي تتضمنها LC50 تحتاج للتقدير (مدي المخرجات). اذا افترض البعض امكانية عمل تنبؤ فان البعض الاخر قد يقوم باجراء حذف هذه التجارب وتحديد مخاطرها.
- التنبؤ بالسمية قد يلعب دورا في تطوير الحصول علي مركبات جديدة. اذا كان من العقلانية التوقع بناء علي التركيب ان المادة سوف تكون سرطانية او سوف تتركز وتتراكم حيويا في الاحياء المائية فان ذلك يكون مبررا كافيا لعدم تخليق هذه المادة.
- المعايير التي يبدو انها وثيقة الصلة في QSAR قد تقدم دلائل حول تقنية الفعل.

ثالثا: العلاقة بين النشاط البيولوجي والتركيب الجزيئي للمبيدات الحشرية الحلقية

مقدمة:

المبيدات الحشرية الحلقية Cyclodiene insecticides عبارة عن مركبات كربونية حلقية ذات تركيب كوبري الميثان methanobridged به احلال مع الكلورين. كما يشير الاسم فان المركبات الحلقية تنتج بواسطة تفاعل دايلز-الدر دايين Diels-Alder diene حيث ان الدايين العادي مركب كلوريني. التوكسافين يعتبر كذلك مبيد حشري حلقي بالرغم انه لا ينتج من تفاعل دايلز-الدر ولكن من خلال كلورة الايدروكربون الطبيعي كامفين. علي الرغم من ان التوكسافين خليط من المركبات الكلورينية غير معروفة التركيب الا ان المبيدات الحشرية المخلقة من تفاعل دايلز-الدر عبارة عن منتجات حلقية معروفة تماما. في هذا المقام سوف نناقش العلاقة بين النشاط الحيوي والتركيب الجزئي. يتضمن تفاعل دايلز الدر اضافة الدايين الي الاوليفين حيث ينتج مركب حلقي يحتوي علي رابطة زوجية. هذا التفاعل يمكن ايضاحة من تفاعل السيكلوبنتاديين مع الاثيلين لتكوين النوربورينين (I). عندما تستخدم الاوليفينات الحلقية او متعددة الحلقات كمجاميع دينوفيلية dienophiles يتم انتاج تراكيب اكثر تعقيدا. لذلك فان السيكلوبنتين والنوربورنين التي تكونت مع السيكلوبنتاديين تكون علي التوالي ٤,٧-ميثانواندين (II) ومركب ١,٤ : ٥,٨ - دايميثانو نافثلين (III).



مجال تفاعل دايلز-الدر متناهي الاتساع حيث تنتج مركبات عديدة للغاية ذات فاعلية من تطبيق هذا التفاعل. يمكن القول ان معظم المبيدات الحشرية الحلقية تشمل كل المركبات التجارية وجميعها مشتق من الدايين الحلقي وهو الهكساكلورو-سيكلوبنتاديين. لقد اكتشفت هذه المركبات في ثلاثة معامل مختلفة علي الاقل بدون ترتيب او تنسيق. حيث ان الاكتشاف الاصلي لهذ التركيب اقل علي العلماء ساهمت مجموعات كبيرة من العلماء في مجال الكشف وتطبيقات هذه المركبات.

التركيب الاساسي لتفاعل دايلز الدر للهكساكلوروسيكلوبنتاديين مع الاوليفينات هو المركب ٢-نوربورين (I) الاحلالي مع الكلورين في المواضع ١و٢و٣و٤و٧و٧. مع الاسيتلينات كدينوفيل فان هذا التركيب يحتوي علي رابطة زوجية ثانية في المواضع ٦,٥. بسبب تعقيد التراكيب في هذه المركبات سوف نبدأ المناقشة بالتراكيب البسيطة المشتقة من الداينوفيل غير الحلقي مع الاتجاه ناحية المركبات الاكثر تعقيدا والتي تشتق من الداينوفيل الحلقية وعديدة الحلقات وذات الحلقات غير المتجانسة. المركبات السيكلودا ينية الاخري تحتوي علي الايدروجين وذرات اخري في مكان بعض الكلورين في نواه الهكساكلورونوربورينين وسوف نناقشها فيما بعد. محاور الدايلز-الدر لتركيب هكساكلوروسيكلوبنتاديين مع الاوليفينات يمكن ان توجد في صورة هندسية مختلفة. علي اساس الكيمياء الفراغية التي عرفت مع بعض المحاور فقد افترض ان جميعها ذات تناسق داخلي endo configuration بالنظر لنواة هكساكلورونوربورين. حيث ان هذا الصفات الهندسية ثابتة بشكل واضح مع مركبات السيكلودايين فان التاثيرات الهامة في ابادة الحشرات يمكن ان ترتبط بالطوبوغرافية الجزيئية. في بداية المناقشة فان تاثير التركيب علي النشاط الابادي ضد الحشرات تقع اساسا في طبيعة النظام الحلقي والاحلالات. لقد بذلت مجهودات ومحاولات لتحقيق تكامل في العلاقات بين التركيب والفاعلية للمبيدات الحشرية الحلقية من السيكلودايين تجري المناقشة علي اساس الطبيعة ثلاثية الابعاد. في هذا المقام يفترض ان الاحلالات لا تحور التفاعلية او

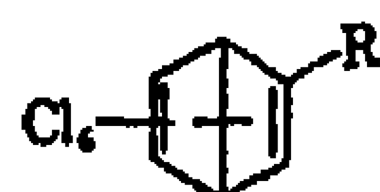
شكل نواه الهكساكلورونوربورنين وكذلك التداخلات الكيميائية او الطبيعية مع المواد والجواهر الكشافة الخارجية.

سوف تبني مناقشات العلاقات بين التركيب والفاعلية علي البيانات التي اسفرت عنها الاختبارات علي الحشرات لحوالي ٥٠ مركب حلقي. بالاضافة الي ذلك تم اخذ نتائج المعامل الاخري في الاعتبار لمقارنة التاثيرات علي الحشرات. حيث ان معظم المركبات الحلقية غير فعالة من الناحية العملية فان الامثلة الموجودة في المقارنات تتضمن انواع مختلفة من هذه المركبات. البيانات محصورة علي ستة انواع من الحشرات اذكرها هنا حتي لا اكرر التعريف بها في كل جدول وهي:

١. الذباب المنزلي: رش مباشر بمبيد الديلدرين (HF).
٢. بقة حشيشة اللبن الكبري: فيلم جاف علي ورق الترشيح مع الديلدرين (LMB).
٣. الصرصور الالماني: فيلم جاف علي ورق الترشيح مع الديلدرين (GR).
٤. من البسلة: رش مباشر علي النبات مع مبيد الباراثيون (PA).
٥. يرقات خنفساء والفول المكسيكية: راسب علي النبات مع الباراثيون (MBB).
٦. الدودة القارضة الجنوبية: راسب علي النبات مع الديلدرين (SAW)

لقد وصفت المرتبة او الدرجة rating ١٠٠ للمركبات القياسية ثم حسبت السمية بالنسبة لهذه القيمة حيث النسبة المئوية للفاعلية للمركب القياسي لنسبة ٥٠% موت. المركبات التي لها مرتبة نسبية اقل من (١) مع الذباب المنزلي ومن البسلة وخنفساء الفول واقل من (٢) مع بقة حشيشة اللبن واقل من (٣) للصرصور الالماني والدودة القارضة تعتبر غير فعالة ويشار اليها في الجدول بالحرف (I). في الجداول يشار الي الحشرات بالاختصارات التي ذكرت قبلا. مع بعض المركبات توضح بيانات عن دودة الذرة مع الديلدرين كمركب قياسي بدلا من الدودة القارضة وهذه يشار اليها بالحرف (e) توضع بعض مرتبة السمية. نتائج الذباب المنزلي هي اكثر البيانات دقة وافضلها من حيث مصداقية المقارنات. في هذا المقام سوف اكتفي بالجداول كما هي مع اشارة مختصرة لاهم تاثيرات المجموعات الاحلالية علي التركيب البادئ والمستهدف.

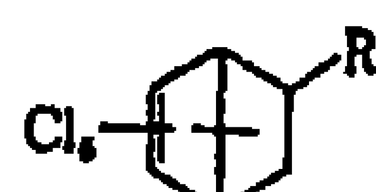
جدول (٤-١٧): السمية النسبية لمركبات هكساكلورونوربورنادينات



No	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
1	H	I	3	5	I	I	I
2	COOH	I	I	I	I	I	I
3	CH2CL	I	I	I	I	I	I
4	CH2Br	I	I	I	I	I	I

المركب (١) الناتج من محور دايهيدرو الدر هو ١و٢و٣و٤و٧و٧-هكساكلورو-٥,٢-نوربورناديين اظهر فاعلية بسيطة ضد نوعين من الحشرات ولكنه كان غير فعال لاربعة انواع حشرية اخري بما فيها الذباب المنزلي. الاحلال في المركب (١) بمجاميع الهالوميثيل كما في المركبات ٣ ، ٤ او الاحلالات مع المجاميع الدالة مثل الكاربوكسيل (المركب-٢) ادت الي الحصول علي مركبات غير فعالة علي الاطلاق تاخذ الرمز(I)

جدول (٤-١٨): السمية النسبية للهكساكلورونوربونينات.

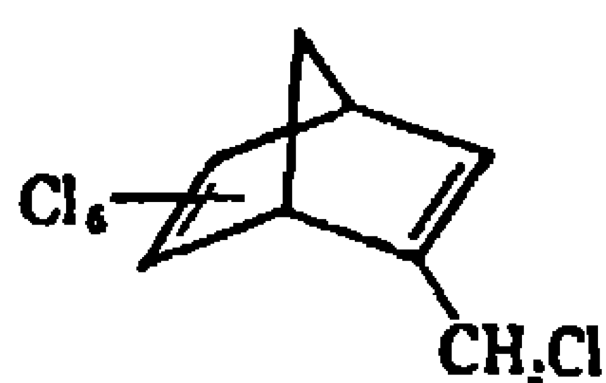


No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
5	H	I	I	I	I	I	-
6	CH2	I	I	I	I	I	5
7	CL	I	I	I	I	I	-
8	CH2CL	5	45	10	I	I	I
9	CH2Br	12	140	45	I	I	5
10	CH2I	20	75	40	I	I	10
11	CH2F	1	10	5	-	I	I
12	CHCL2	9	60	I	I	I	-
13	CH2CH2Br	I	I	I	-	I	I

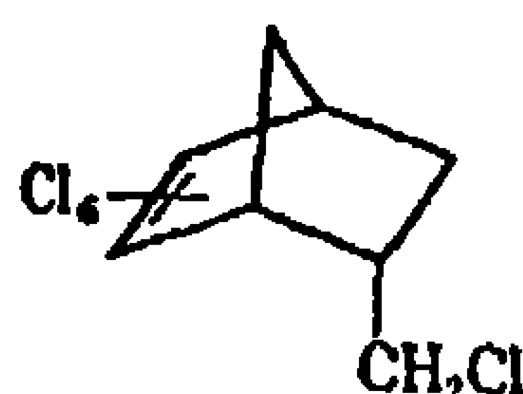
الصورة ٦,٥-دايهيدرو للمركب ١ هو ١و٢و٣و٤و٧و٧-هكساكلورو -٢-نوربورنين (المركب-٥) هو اساس المبيدات الحشرية الحلقية الفعالة ولو ان المركب (٥) نفسه غير فعال تماما. الاحلال مع الميثيل (مركب ٦) اعطي فعالية بسيطة ضد نوع واحد من الحشرات بينما الاحلال بالكلورين مازال غير فعال (المركب ٧). لقد حدث اغير كبير عندما تم الاحلال بالكلور في صورة كلوروميثيل (المركب -٨) او الدايكلوروميثيل (المركب ١٢). لقد اظهرت هذه المركبات سمية جيدة علي العديد من الحشرات. لقد زادت هذه الفاعلية كثيرا وبشكل مدهش مع الاحلال بالبروموميثيل (مركب-٩) والايودوميثيل (مركب ١٠) بينما كان المشتق فلوروميثيل قليل السمية. لذلك حدثت سمية متزايدة لهذه السلسلة من الهالوميثيل خاصة ضد الذباب المنزلي تصاعديا فلورين، كلورين، برومين، ايودين. العامل الذي قد يكون مسئولا عن هذا التركيب في السمية قد يكون استقطاب لهذه الذرات والتي تزداد مع هذا التتابع. لم تلاحظ ظاهرة الاستقطاب هذه لذرات الهاوجين مع الفعل الابادي ضد الحشرات في أي مجموعة اخري من المركبات الهالوجينية.

علي عكس المركب (٩) الفعال من مشتق البروموميثيل ياتي المركب (١٣) وهو مشتق البروموايثيل والذين وجد انه عديم السمية علي الحشرات. علي نفس المنوال كانت المشتقات هكساكلورونوربونينات غير فعالة مع احلالين يحتويا الكلورين او مع المجاميع الفعالة التي تتضمن الاكسجين ، الكبريت ، النتروجين. هذه الاختلافات ترجع او قد تعزي الي طبيعة ومكان الاحلالات علي الفعل الابادي للهكساكلورونوربورنينات. عند مقارنة المركبات ٣ ، ٨ يتضح جليا اثير الوضع الفراغي. المركب (٣) غير فعال تماما حتي مع ان تركيب قريب جدا من المركبة (٨). تفسير هذا الوضع يرجع الي توجية مجاميع الكلوروميثيل في هذه المركبات. في المركب (٨) اعتبرت مجموعة الكلوروميثيل في وضع التوجية او التنسيق اندو بينما في المركب (٣) كانت هذه المجموعة متوسطة بين الاندو، الاكسو اي تقع في مستوي مجموعة الايثيلين المرتبطة

معها. تاثير الاختلافات البسيطة هذه في الشكل الجزيئي واضح بشكل كبير ويلاحظ بين المجاميع الاخري من المبيدات الحشرية الحلقية "السيكلودايين".



Compound 3



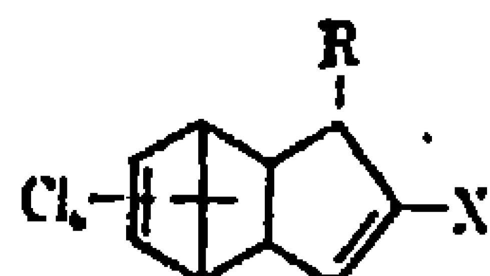
Compound 8

هناك تفسير بديل للاختلافات في سمية المركبات ٣، ٨ يعتمد علي تفاعلية الكلورين الالليلي في المركب (٣) وهو يفوق بكثير ما يحدث مع المقارن (٨). الفاعلية الكبيرة تعبر عن نفسها في المركب (٣) من خلال التمثيل السريع مع تتابع فقد التاثير الابادي علي الحشرات.

- **مركبات الهكساكلوروميثانواندينات ثلاثية الحلقات (جدول ٤-١٨ ، ٤-١٩).**

المركب (١٤) تركيبة ٤و٥و٦و٧و٨و٨-هكساكلورو-٧,٤-ميثانواندين يعتبر اهم مركب في عائلة الكلورين وقد اظهر سمية قليلة ضد الذباب فقط. لقد ادي ادخال الكلورين في الوضع - ١ الي تحقيق سمية عالية مع المركب (١٦) وهو الهبتاكلور. هذا الاختلاف الكبير في الفاعلية يشابه ذلك الموجود بين المركب (٦) والمشتق الكلوريني له (٨). في الحقيقة يوجد تشابة في التركيب بين المركب (٨) والهبتاكلور. مركب الهبتاكلور يمكن اعتباره مركب حلقي فينو لوج للمركب (٨) حيث ان مجموعة الكلوروميثيل ونواة هكساكلورونوربورنين للمركب الاخير ترتبط بنهايتي مجموعة الاثيلين. استنباعا لهذا الترتيب فان المركب (١٦) فيه الكلورين في الوضع -١ الليلي وبذلك يكون ذات مقدرة عالية علي التفاعل الكيميائي. لقد توقع نشاط كيميائي منخفض عند وجود الكلورين في الوضع ٢-فينيليك للمركب (١٨) وهو غير فعال ضد الحشرات. هذا الاختلاف في النشاط الكيميائي بين المركبات ١٦ ، ١٨ قد يكون سبب الاختلاف في سمية الحشرات مع العديد من العوامل الاخري. المركب البروميني (١٧) والفلورين (١٥) مشتقات.

جدول (٤-١٩): السمية النسبية للهكساكلوروميثانواندينات

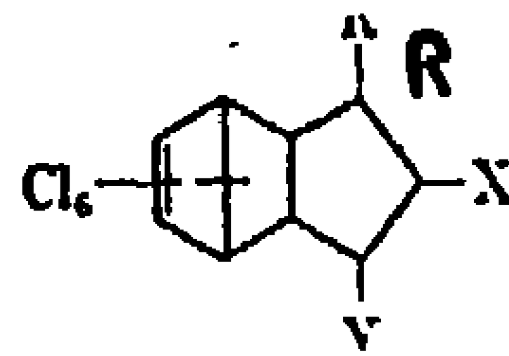


No.	R	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
14	H	H	2	I	-	I	I	-
15	F	H	65	75	240	2	I	-
16	CL	H	65	85	200	I	I	-
17	Br	H	3	I	I	I	I	-
18	H	CL	I	I	I	I	I	-

المركب (١٦) اوضحت سمية عالية علي عكس المركبات غير الحلقية للهالوميثيل ٩ ، ١١. بالرغم من ان مركب الفلوروميثيل (١١) قليل السمية فان المركب (١٥) له نفس المستوي من النشاط مثل الهبتاكلور (١٦). لقد تحصل علي العكس مع المركب (١٧) وهو المشتق البروميني للهبتاكلور وهو قليل السمية علي الذباب المنزلي بينما المركب (٩) ذات تاثير ابادي بشكل عام. كما ذكر سابقا فان مشتقات ١-هالو للمركب (١٤) ذات نشاط كيميائي عالي. بسبب ان هذه الفاعلية هي الاكبر مع مركب البرومين للمركب (١٧) فان سمية البسيطة قد ترجع الي التمثيل السريع. الاختلافات في السمية بين مركبات الهالو الليلية ١٥ ، ١٦ ، ١٧ والمركب الكلوريني الفينيلي(١٨) يمكن ان ترجع الي التباين في النشاط للرابطة الزوجية غير الاحلالية. حيث ان الاكسدة الفائقة epoxidation لهذه الرابطة الزوجية في الهيتاكلور لا تؤثر في النظم الحيوية ولا تتاثر بالاحماض البيروكسية (فوق الاكاسيد) فانها تتحول في النظم الحيوية وتعطي المركب (٢٣) وهو هبتاكلورايبوكسيد. السمية العالية للمركب (٢٣) بالمقارنة بالمركب الاصلي المشتق منه (مركب-١٦) موضح في الجدول (٤-٢٨ ، ٤-٢٩) هذه الزيادة

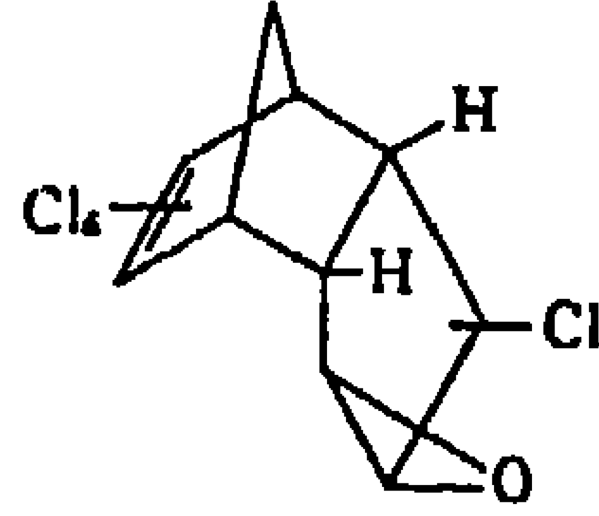
في السمية ادت الي الاقتراح بان المركب الفعال هو الايبوكسيد مما دعا الي القول بان المركبات قليلة او عديمة السمية ليس منها تراكيب ايبوكسيدية. حيث ان الهبتاكلور يقاوم هجوم احماض البيروكسي فان مشتق البرومين في المركب (١٧) قد يسلك نفس السلوك. هذه المقاومة قد ترجع الي الاعاقة الاستراتية لذرة الهالوجين في الوضع -١ وهو العامل الاكثر اهمية في المركب(١٧). بالاضافة الي ذلك وبسبب ان المركب(١٧) يمثل بسرعة فان الاكسدة الفائقة في النظم الحيوية قد لا تكتمل وقد لا تحدث بشكل منافس. بالنسبة لمشتق الفلورين مع المركب (١٥) فقد تحدث الاكسدة الفائقة كما يتضح من السمية العالية. مع المركب الفينيل كلورين (١٨) فان الاكسدة الفائقة قد لا تحدث بسبب الاعاقة الاستراتية للفينيل كلورين ونواه الهكساكلورونوربورنين ومن ثم يكون المركب غير سام.

جدول (٤-٢٠): السمية النسبية للديهيدوهكساكلورو ميثانواندينات

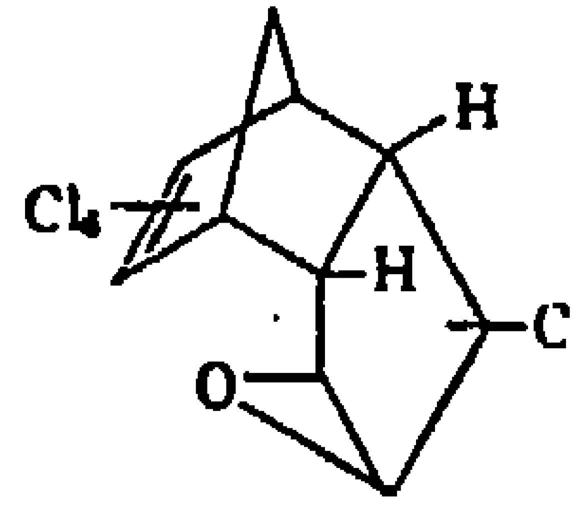


No.	R	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
19	Cl	Cl- α	H	6	I	15	I	I	-
20	Cl	Cl-β	H	30	45	45	5	5	-
21	Cl	H	Cl	50	-	-	2	-	-
22	RX=O		H	5	55	25	1	I	-
23	RX=O		Cl	105	160	190	5	5	65

بالرغم من ان الفعل الابادي ضد الحشرات للهكساكلوروميثانواندينات يبدو انها مرتبطة بتكوين الايبوكسيد الا ان هذا التحول غير ضروري. السمية الجيدة علي الحشرات توضح مع الكلوردان (٤ ، ٨ ، ١٧). المركبات ١٩ ، ٢٠ والتي تعاني من نقص الرابطة الزوجية للاكسدة الفائقة توضح ان عناصر تركيبية اخري ذات الاختلافات في الشكل الجزيئي كما نوقش قبلا مع المركبات ٣ ، ٨ تفسر السمية للمركب (١٨) واقرانة. المقارنة بين ترتيب الذرات في الهبتاكلورايبوكسيد (المركب ٢٣) مع المشابة الفراغي (١٨ و IV) يوضح هذه النقطة. لقد سجلت ان المركب له عشر (١/١٠) من سمية المركب (٢٣) علي الذباب المنزلي. من الناحية الكيمياء الفراغية يفترض ان المركب (٢٣) فيه اكسجين الايبوكسي والكلورين في الوضع ١- سيس للايدروجين الزاوي في المركب (IV) فان اكسجين الايبوكسي والترانس والكلورين في الوضع -١سيس. هذا الاختلاف في توجية اكسجين الايبوكسي يوضح اهميةالشكل الجزيئي لهذه الجزيئات في تحديد الفعل الابادي ضد الحشرات.



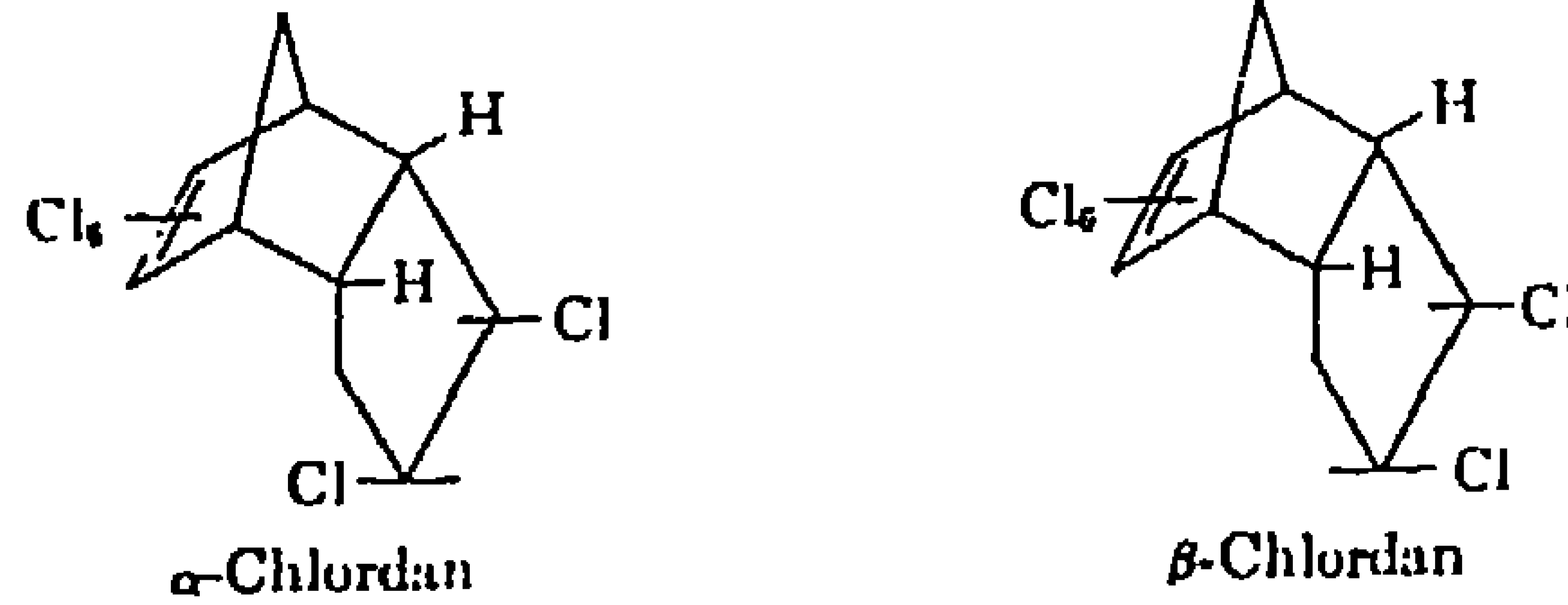
Compound 23



IV

نظرة اخري للترتيب الجزيئي للمركب (٢٣) ادت للاقتراح بانه مع مركبات هكساكلوروميثانواندينات توجد ذرتان سالبتان كهربيا في الاوضاع ١و٢ ، ١و٣ سيس للايدروجينات الزاوية تؤثر علي السمية الجيدة علي الحشرات. لقد تم تعضيد هذه الرؤية من خلال الفاعلية الواطية جدا لمركب الايبوكسيد (٢٢) بالنسبة للهبتاكلورايبوكسيد (المركب ٢٣). المركب (٢٢) به اكسجين ايبوكسي وفي نفس الترتيب كما في المركب (٢٣) مع نقص الكلورين في الوضع-١. المركبات التي تحتوي ذرتا كلورين في الاوضاع ١و٢و٣ اظهرت سمية جيدة علي الحشرات مما يشير الي تاثير التوجية والترتيب كذلك. مشابهات الالفا والبيتا كلوردان موضحة في

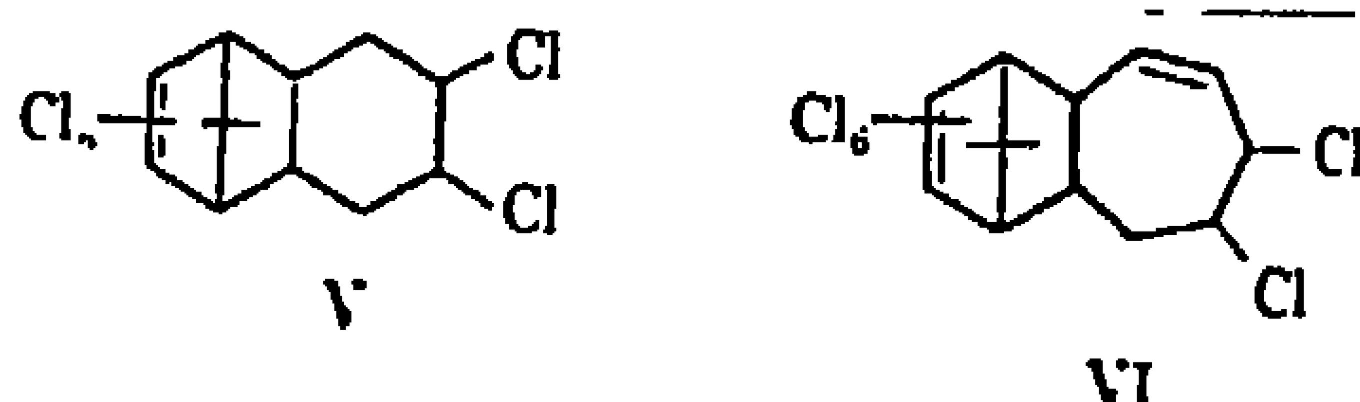
المركبات ١٩ ، ٢٠ علي التوالي تحتوي علي الكلورين في الاوضاع ١و٢ ولكنها تختلف في توجية هذه الذرات كما في الشكل التالي:



علي غرار نفس الترتيب الموجود في الهبتا كلورايبوكسيد (مركب ٢٣) فان البيتا-كلوردين مشابة به الكلورين في مراكز (د) سيس للايدروجينات الزاوية. في مركب الفا-كلوردين فان الكلورين المقابل يكون في الوضع ترانس مع واحد من الاكثر اعاقة استراتية في الوضع -١ ربما يكون سيس للايدروجينات الزاوية. النشاط العالي للبيتا مقارنة بالمشابة الفا موضح في بيانات الجدول (٤-١٩) وقد اقترح بعد ذلك وجود علاقات بين الشكل الجزيئي والفاعلية. فاعلية وترتيب المركب ١و٣-دايكلورو (مركب ٢١) تتفق مع هذا التفسير حيث ان .هذا المركب مشابة فراغي للكلوردان يحتوي الكلورين في المواضع ١ ، ٣ والتي تحتمل ان تكون اقل اعاقة استراتية في التوجية أي سيس للايدروجينات الزاوية. المركب ٢١ به نفس ترتيب الذرتين السالبتين الكترونيا كما هو الحال مع الهبتاكلورايبوكسيد والبيتا-كلوردين ومن ثم فله سمية جيدة علي الحشرات. المركبات هكسا كلوروميثانو اندينات المحتوية علي مجاميع فعالة بما فيها الاكسجين (بخلاف الايبوكسيد) والكبريت والنتروجين تتشابة في عدم احداثها لاية تاثيرات ابادية علي الحشرات.

☒ السلاسل الحلقية المتماثلة للهكساكلوروميثانو اندينات:

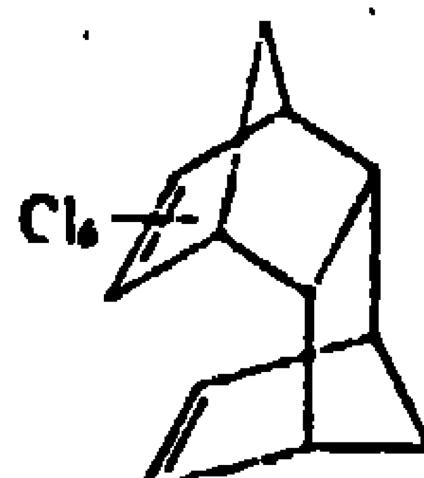
مركبات هكساكلورونوربورنينات المزودة بحلقات من ٦ او ٧ ذرات كربون تعتبر سلاسل متجانسة للهكساكلوروميثانواندينات. علي العكس وفي المقابل فان هذه السلاسل المتماثلة ومشتقاتها المحتوية علي الكلورين مثل المركب V والمركب VI له او عديم السمية علي الحشرات. هذه الخاصية بعدم الفاعلية النسبية قد ترجع الي تشويش دوران الحلقات ذات الستة او السبعة ذرات كربون بما لا يسمح بتطابق سهل علي الموقع البيولوجي النشط. في الهكساكلورو ميثانواندينات تكون الحلقة الخماسية المدمجة مقيدة نسبيا في الذبذبات. هذا التقييد يبدو ذات اهمية لاحداث الفعل الابادي ضد الحشرات كما هو واضح مع الهكساكلورو دايمثانو نافثيلينات والتي سوف تناقش لاحقا.



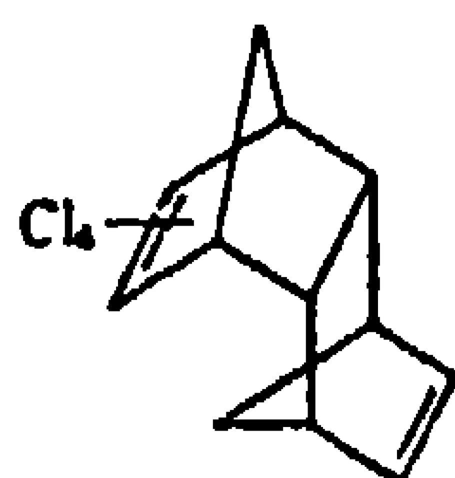
☒ هكسا كلورو ميثانو نافثيلينات (الجداول ٢٠-٢٤):

من اكثر مصادر المبيدات الحشرية الحلقية هي مركبات هكسا كلورو دايمثانونافثلينات ومشتقاتها. اساس هذا القسم من المركبات التركيب ١و٢و٣و٤و١٠و١٠-هكساكلورو – ٤,١ : ٨,٥ – دايمثانو نافثالين الذي يمكن ان يوجة نظريا في اربعة ترتيبات هندسية. معروف ان اثنين فقط من هذه الترتيبات تحدث في المركبات ٢٤ (الدرين)، ٢٥ (ايزودرين) وهما ذات فاعلية ونشاط كبيرين ضد الحشرات (جدول ٤-٣٠). الالدرين به ترتيب اندو-اكسو بينما لازودرين به ترتيب اندو-اندو. هذه الترتيبات موضحة في الجداول والمتن بالرموز (α)، (β) علي التوالي.

الرسم التوضيحي :



Isodrin (β)
endo-endo

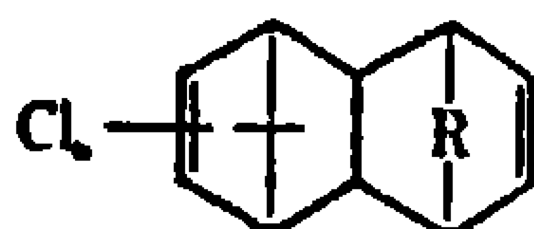


Aldrin (α)
endo-exo

للالدرين والازودرين يوضح انهما ذات اشكال جزيئية متشابهة. هذا قد يحدث بسبب النشاط المشابة في السمية علي الحشرات والاختلاف المحلوظ عن اصولهما كما في المركبات ٧ ، ٥ ، ١٤ التي نوقشت قبلا وكانت عديمة السمية. الجدول (٤-٢٠) يحتوي بيانات عن خمسة سلاسل من الازودرين تحتوي علي مجاميع كباري مختلفة في نواة البورنين غير الكلورينية. ظهرت الفاعلية في المركبات ذات مجموعة الكوبري المحتوية علي ذرتان او ٣ ذرات كربون مثل المركبات ٢٦ ، ٢٧ ، ٢٨. المركبات ٢٩ ، ٣٠ بها كباري تحتوي علي اربعة وخمسة ذرات كربون علي التوالي. خفض سمية هذه المركبات ادت الي الاقتراح بان كثافتها العالية لا تسمح لها بالاشتراك في العمليات البيوكيميائية التي تحدث القتل. ظهرت اعلي سمية في المركب سبيروسيكلوبروبان (٢٨). حيث ان المركب (٢٨) بالضرورة له نفس حجم المركب (٢٧) ولكنة من المركب (٢٦) فانة لابد ان تكون هناك عوامل اخري بخلاف الحجم مسئولة عن الاختلافات في السمية. من احد العوامل الاختلاف في تفاعلية الروابط الزوجية غير المكلورة في هذه المركبات. الرابطة الزوجية في المركب (٢٦) ليست مصنفة ومن ثم لا تتفاعل كما في الرابطة الزوجية المصففة للنواربورنين في المركب (٢٨). اوضحت المقارنة بين المركبات ٢٧،٢٨ ان الاول لا يتحول الي الايبوكسيد مع احماض البيروكسي بينما يحدث ذلك مع المركب (٢٨). هذه الاختلافات في سلوك الرابطة الزوجية غير المكلورة ادت مرة اخري الي الاقتراح باهمية تكوين الايبوكسيد لاحداث الفعل الابادي ضد الحشرات.

جدول (٤-٢١): السمية النسبية لمركبات

Hexahydro Hexachlorodimethanonaphthalenes

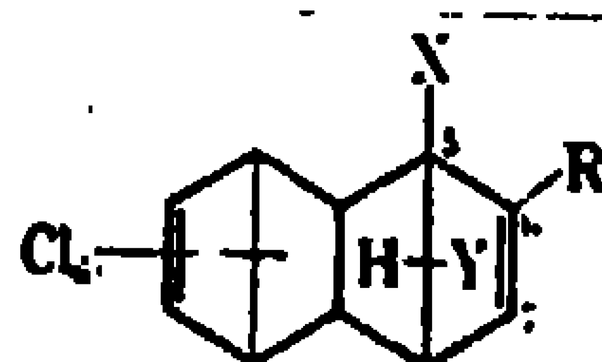


No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
24	CH2-α	55	310	200	I	I	50
25	CH2-β	25	410	320	10	10	130
26	CH2CH2-β	10	I	I	2	10	-
27		15	I	I	I	2	-
28		55	-	-	I	-	10
29		I	-	-	I	-	I
30	C=C(CH3)2-β	I	-	-	I	-	I

تاثيرات الاحلالات في نظام هكساكلورو داي ميثانو نافثالين عضد الفرضية بان الحجم وطبيعة الرابطة الزوجية غير المكلورة ترتبط بالنشاط الابادي ضد الحشرات. الجدول (٤-٢١) يعطي بيانات عن مشتقات الالدرين. مجموعة الميثيل علي الرابطة الزوجية اعطت المركب غير الفعال (٣١) وفي الوضع -٥ اعطت المركب (٣٢) قليل الفاعلية. الكلورين علي الرابطة الزوجية للالدرين كما في المركب (٣٣) عامل محدد في تحقيق السمية العالية علي الحشرات. وجدت اختلافات بسيطة في السمية بين الالدرين والمركب (٣٤) الموجود به كلورين في وضع الكوبري 9a. تفسير الفاعلية العالية للمركب (٣٤) سيذكر لاحقا. في المقابل وعلي العكس فان المركب (٣٥) المحتوي علي مجموعة كبيرة الحجم tert-butoxy في الوضع 9a غير فعالة تماما.

جدول (٤-٢٢): السمية النسبية للمركبات الاحلالية

Relative Toxicity of Substituted Hexahydro α-Hexachlorodim-ethano-naphthalenes

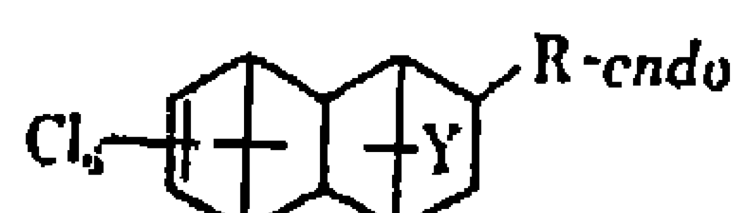


No.	R	X	Y(9a)	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
31	CH2	H	H	I	I	I	I	I	-
32	H	CH3	H	4	-	3	I	I	-
33	Cl	H	H	8	3	4	I	I	-
34	H	H	Cl	50	125	100	I	5	-
35	H	H	OC(CH3)3	I	I	I	I	I	I

الجدول (٤-٢٢) يتضمن تسعة مشتقات دهيدرو للالدرين. بوجة عام فان هذه المركبات اظهرت سمية قليلة علي الحشرات. تجدر الاشارة بوجة خاص للمركبات قليلة الفاعلية ٣٦ ، ٤١ وهي مشتقات ديهيدرو للمبيد عالي السمية الالدرين والمركب (٣٤) علي التوالي. السمية العالية للمركب الايوديني (٤٣) علي نوعين من الحشرات تعود بالذاكرة للمركب الفعال ايودوميثيل (١٠). كما نوقش قبلا مع المركب (١٠) فان الاستقطاب العالي Polarizability لذرة الايودين قد تكون هي العامل الهام المسئول عن النشاط في المركب (٤٣).

جدول (٤-٢٣): السمية النسبية

Octahydro α-Hexachlorodimethanonaphalenes



No.	R	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
36	H	H	9	2	I	I	I	-
37	CH2	H	I	I	I	I	I	-
38 (36)	Cl	H	I	I	I	I	I	-
39	Cl-ero	H	3	I	I	I	I	-
40 (31)	Cl-ero	Cl	16	I	I	I	2	-
41	H	Cl	9	I	I	I	I	-
42	Br-ero	H	4	3	I	I	I	-
43	I-ero	H	30	I	I	I	I	90
44	CH3Cl	H	10	I	I	I	I	-

هناك عدد من التفسيرات عن الاختلافات في القاعلية بين المركبات الموجودة في الجداول (٤-٢١) ، (٤-٢٢). من اهم التفسيرات وجود رابطة زوجية ذات طبيعة مناسبة ترتبط بالسمية العالية. معيار التركيب يمكن ان يرتبط بسهولة الايبوكسدة للرابطة الزوجية في المركبات المختلفة في الجداول ٤-٢٠ ، ٤-٢١ والسمية علي الحشرات للايبوكسيدات الناتجة في الجداول (٤-٢٣)، (٤-٢٤) الجدول(٤-٢٣) يوضح ان المركبات الثلاثة الاكثر سمية ٢٤ (الدرين)، ٢٥ (ايزودرين) والمركب(٢٨) هي اصول الايبوكسيدات عالية السمية. هذا الارتباط ادي مرة اخري الي الاقتراح بان المركبات الفعالة ضد الحشرات هي الايبوكسيدات نفسها. مما يعضد هذا التفسيرالتحول المميز للالدرين الي الديلدرين في النظم الحيوية وكذلك ايبوكسدة الهبتاكلور التي ذكرت اعلاه. علي العكس فان خمول المركبات ٢٩ ، ٣٥ للايبواكسدة الكيميائية قد تكون مسئولة عن نقص السمية. كذلك فان الايبوكسيدات الموجودة في الجدول (٤-٣٤) وهي مشتقات احادية الاستبدال للديلدرين والاندرين اوضحت قليل او عدم سمية كما في الاوليفينات الاباء وثلاثة منها موجودة في الجداول (٤-٢٣) (مركبات ٣١، ٣٢، ٣٣). هذه العلاقات المباشرة تميل لتاكيد اقتراح ان الايبوكسيدات هي المركبات الفعالة.

جدول (٤-٢٤): السمية النسبية للمركبات

Hexachlorodimethanonaphthalene Epoxides

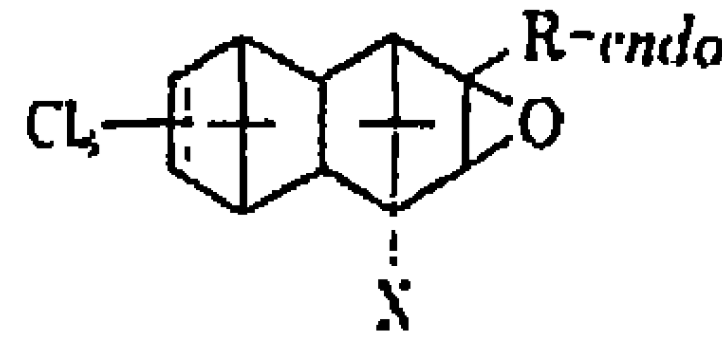


No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
45	CH_2-α(ero)	100	100	100	5	5	100
46	CH_2-α(endo)	15	I	5	I	5	-
47	Ch_2-β	50	50	110	35	60	235
48		75	-	-	2	-	40

اظهرت بعض البيانات تعارض مع هذا الاستنتاج. مثال ذلك انه بينما الديلدرين اكثر سمية من الالدرين علي الذباب المنزلي فانه اقل سمية ليف حشيشة اللبن والصراصير. هذا التضارب في مستوي الفاعلية قد يفهم من زاوية دور بعض الصفات الطبيعية مثل الانتقال. في الذباب المنزلي يكون الديلدرين قادرا علي الوصول لمكان احداث الفعل السام بسرعة اكبر من الالدرين. مع الحشرتان الاخرتان فان الالدرين قد يتحرك الي موقع الايبوكسدة ثم الي موقع احداث الفعل السام اسرع من الديلدرين.

جدول (٤-٢٥): السمية النسبية للمركبات الاحلالية

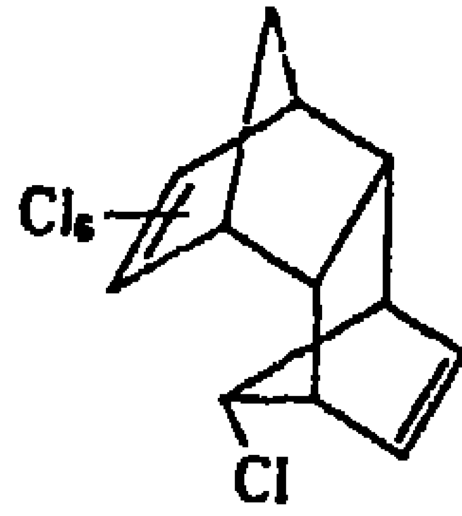
Substituted Hexachlorodimethanonaphthalene Epoxides



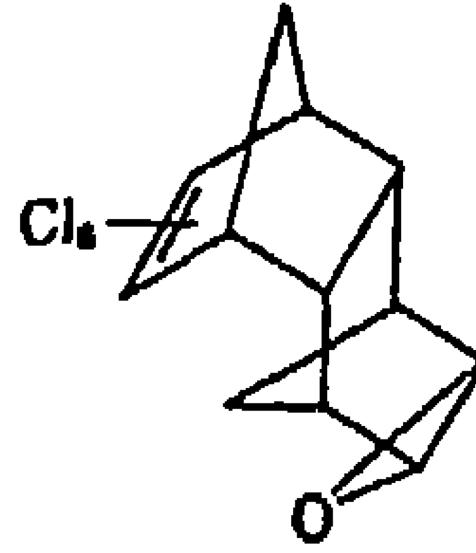
No.	R	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
49	CH_2-α	H	I	I	I	I	I	-
50	H-α	CH3	3	I	I	I	I	-
51	H-β	CH2	10	I	-	4	-	-
52 (30)	Cl-α	H	10	I	I	I	I	-
53 (30)	Br-α	H	3	I	I	I	I	-

لقد لوحظ مقابلة في السمية العالية علي الحشرات لمركب (٢٨) وهو سبيروسيكلوبروبان مع مركب الايبوكسيد الخاص به (٤٨). من المدهش ان المشتق ذات التركيب المشابة للكلورين في الوضع g-a (مركب ٣٤) وهو عالي السمية كذلك لم ياخذ طريق الايبوكسدة. حدوث الايبوكسدة في المركب (٣٤) في النظم الحيوية لم تتاكد بعد. هذا قد يرجع الي امكانية حدوث ايبوكسدة للهيبتاكلور في النظم الحيوية ولكنها لا تحدث كيميائيا مع احماض البيروكسي. التفسير الاكثر عقلانية عن فاعلية

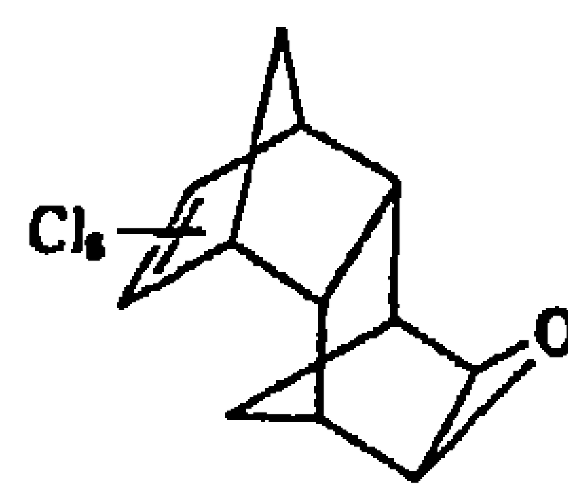
المركب (٣٤) يمكن ان يقع في الشكل الجزيئ بالمقارنة مع المركبات الحلقية ذات السمية العالية.



Compound 34



Dieldrin



Compound 46

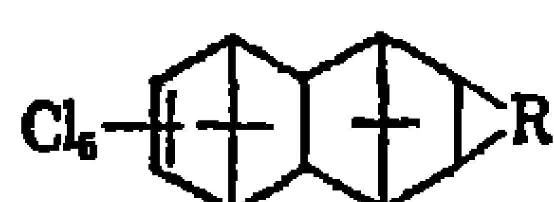
اشكال المركب (٣٤) والديلدرين توضح ان ذرات الكلورين g-a والاكسجين تحتلان نفس الموقع في الفراغ. بسبب ان هذين المركبين لهما نفس التركيب الهيكلي "اندو-اكسو" يكون لهما نفس الحجم والشكل الجزيئي الشامل. يبدو انه من الاهمية الكبري موضع المجاميع السالبة كهربيا والاكسجين والكلورين في نفس المواعيد تقريبا. هذا التقابل في ملامح التركيب قد تكون مسئولة عن النشاط العالي للمركب (٣٤). كما لوحظ قبلا فا الصورة الديهيدرو dihydro للمركب (٣٤) فان المركب (٤٠) الناتج كان اقل نشاط وفاعلية بدرجة كبيرة. لقد ادي ذلك الي الاقتراح بان دمج الكلورين g-a والرابطة الزوجية المجاورة يزودنا بمركز سالب كهربيا للتداخلات البيوكيميائية.

اهمية الشكل الجزيئي في تحديد الفعل الابادي ضد الحشرات تاكد من مقارنة الديلدرين مع المشابة الخاص به "اندو endo isomer" كما في المركب (٤٦). (الجدول ٤-٣٣). من المعلوم ان حلقة الايبوكسيد في الديلدرين "اكسو" بينما في المركب (٤٦) "اندو". هذا الاختلاف في التوجة ذات تاثير ملحوظ علي الشكل الجزيئي وكذلك علي الفاعلية الابادية ضد الحشرات. بسبب ان سمية الديلدرين عالية والمركب (٤٦) سميتة منخفضة نسبيا فان التوجية الخاص للاكسجين السالب كهربيا في الديلدرين يبدو محددا. الجدول (٤-٣٥) يشتمل علي بيانات عن الايبيثيو "epithio" تمثيلها المركب (٥٤) والايبيسلفونيل في المركب (٥٥) وهو مشتق الديلدرين. النشاط الابادي لهذه المركبات متفاوت بشكل ملحوظ مما يوضح سمية عالية علي الذباب المنزلي ولكنه

نصف سمية الديلدرين وهو غير سام للحشرات الاخري. لقد ادت النتائج الي الاقتراح بان مجاميع epithio , episulfinyl وهما اكبر واكثر استقطاب من الايبوكسي ومن ثم فان سميتهم ليست بنفس درجة المركب الاخير. هذا الاستنتاج بدور وتاثير الكبريت تعرض للتقييم من منطلق ان المركبات ٥٤ ، ٥٥ يمكن ان تمثل بسرعة اكبر من الديلدرين عن طريق التحول الي مركب السلفونيوم القابل للذوبان في الماء. مسار الازالة هذا قد يكون السبب عن نقص سمية المركبات ٥٤ ، ٥٥ علي الحشرات بخلاف الذباب المنزلي. الديلدرين من جهة اخري ذات ثبات كيميائي نسبي عالي ومن ثم يحدث سمية عالية علي الحشرات.

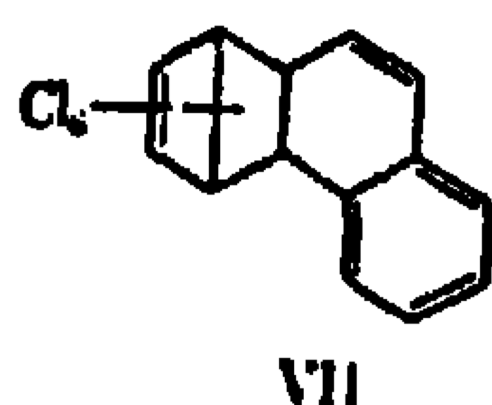
جدول (٤-٢٦): السمية النسبية لمشتقات

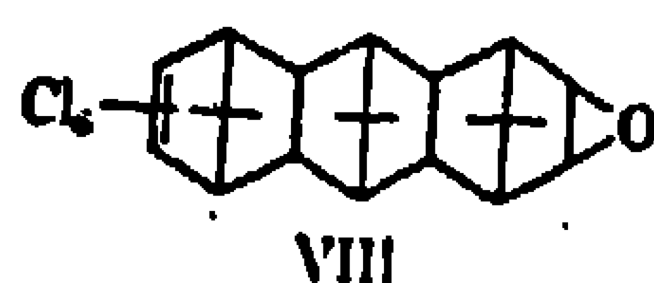
α-Hexachlorodimethanonaphthalene Epoxides

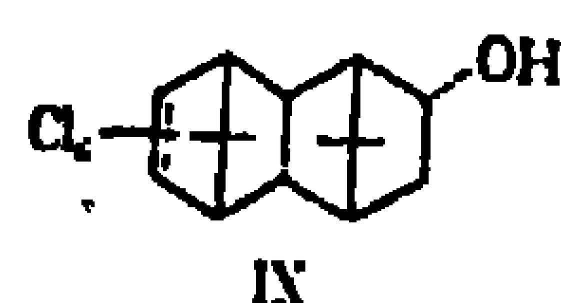


No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
54	S	40	I	I	I	I	-
55	S→O	50	I	I	I	I	-

التاثير الضار للحجم الجزيئي الكبير تاكد مع مركبات هكساكلورو نوربورنينات المزودة مع نظم عديدة الحلقات الاخري. المركبات VIII،VII موضحة كأمثلة. هذه المركبات ذات هياكل من الفينانثرينات والانثراسين وهي غير فعالة تماما فيما عدا ان المركب VII ذات سمية نسبية تسعة مرات علي الدودة القارضة. المشتقات الاساسية مثل الكحولات والاحماض والامينات للهكساكلورو دايمثيانو نافثالينات بدون سمية علي الحشرات. مثال ذلك المركب IX. ربما تتداخل هذه المركبات مع المواقع الفسيولوجية.





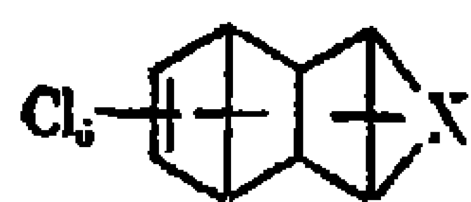


☒ هكسا كلورونوربورنينات الحلقية غير المتجانسة

Heterocylic Hexachloronorbonenes

من بين المركبات التي نوقشت اعلاه التي تحتوي علي الاكسجين او الكبريت او النتروجين تلك التي تحتوي علي ذرة غير متماثلة بين الحلقات الثلاثة اظهرت نشاط ابادي ضد الحشرات. الديلدرين ومشتق الكبريت الخاص به أي المركب (٥٣) والهبتاكلور ايبوكسيد هي الامثلة الاولية. السمية العالية ضد الحشرات تتاكد عندما يكون النتروجين والاكسجين والكبريت جزء من نظام خماسي او سداسي او سباعي الكربون مقفول مع نواة الهكساكلورونوربورنين. توجد اربعة اقسام من مركبات السيكلودايين ومن هذه المركبات مشتقات النتروجين للالورين (جدول ٤-٢٦).

جدول (٤-٢٧): السمية النسبية لمشتق الفا-هكساكلوروادايمثانونافثيلينات.



No.	X	HF	LMB	FR	PA	MBB	SAW
56	N=N	360	1050	530	35	5	55
57	N=N → O	445	70	210	10	10	60
58	NHNH	340	800	775	-	5	45
59	NHNH-HCl	85	230	200	I	I	I
60	NCOOCH3 ↓ NCOOCH3	100	20	I	I	I	50

المركب (٥٦) مشتق نتروجيني للالدرين حيث انه في الرابطة الزوجية غير المكلورة للمركب الاخير يحدث لها احلال اولي برابطة الازو. من بين كل المبيدات الحشرية الحلقية "السيكلودايين" فان المركب (٥٦) واكسيد النتروجين له كما في المركب (٥٧) ذات القيم الاعلي للسمية علي الذباب المنزلي. بسبب ان رابطة الازو

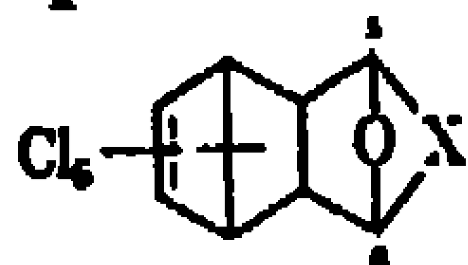
اكبر قليلا فقط من تلك المرتبطة بمجموعة الاثيلينيك فان الفاعلية الاكبر للمركب (٥٦) عن الالدرين يمكن ارجاعها الي التداخلات الالكتروستاتيكية الاقوي التي يحققها الزوج الوحيد من الالكترونات علي كل نتروجين من مجموعة الازو. هذه المقارنة قد لا تكون صالحة طالما كان الالدرين يتحول في النظم الحيوية الي ديلدرين حيث لوحظ ان المركب الاول كان يتحول الي ديلدرين والمركب (٥٦) يتاكسد كيميائيا الي المركب (٥٧) وهي العملية التي قد تحدث داخل جسم الكائن الحي. عند مقارنة المركب (٥٧) مع الديلدرين لوحظ انه اكثر سمية علي بعض الحشرات وليس علي الاخري. من جهة اخري فان المركب (٥٦) كان اكثر سمية عن الالدرين لستة انواع من الحشرات المختبرة. عدم ثبات التاثير والاختلافات في السمية بين المركبات ٥٦ ، ٥٧ علي بقة حشيشة اللبن لم تسمح بالتفسير البسيط في مجال تاثيرات الارتباط للعناصر التركيبية المختلفة. عوامل الذوبان كما تؤثر علي حركة الكيميائيات في النظم الحيوية يحتمل ان تكون مسئولة كذلك عن الاختلافات الملحوظة في السمية علي الحشرات. الانشطة الكيميائية تلعب دورا هاما حيث ان رابطة الازوكسي للمركب (٥٧) ذات ثبات عالي علي غرار مجموعة الايبوكسي في الديلدرين. المقارنة اللاحقة بين هذه المركبات الاربعة والتي تشترك جميعا في الترتيب "اندو-اكسو" اظهرت ان كل مركب يملك مركز سالب الكهربية مشابة في الموقع بالنظر لنواة هكساكلورونوربورنين. هذا العامل الهندسي سوف يناقش عند الكلام عن الطوبوغرافية الجزيئية.

الجدول (٤-٢٧) يوضح السمية العالية علي الحشرات للاقران الثلاثة وهي مركبات ٥٨ ، ٥٩ ، ٦٠ لمشتقات الازو والازوكسي للالدرين. بسبب ان هذه المركبت ذات قطبية عالية والمجاميع الدالة فيها فان الفاعلية لها تثير الدهشة. هناك احتمال ان هذه المركبات تتحول خارج الجسم الي مركبات الازو والازوكسي السامة بسبب ما يعرف عنها من انها تتحول كيميائيا. القسم الثاني من السيكلودايين الحلقية غير المتجانسة يشمل مشتقات الهكساكلورو ميثانونافثيلينات حيث كوبري الميثانو غير المكلور يتم احلالة بذرة الاكسجين (جدول ٤-٢٧). السمية العالية علي الحشرات

ظهرت مع مشتق الالدرين كما المركب (٦١) الذي له نشاط وفاعلية مشابهة للالدرين (مركب ٢٤). مشتقات المركب (٦١) عادة تظهر نفس الانشطة المقابلة للمركب (٦١) كما في مشتقات الالدرين والمركب الاصلي. يحدث خفض ملحوظ في السمية مع مشتق ٨,٥-دايميثيل كما في المركب (٦٢) حيث ظلت نشاط بسيط او عدم نشاط في مشتقات الديهيدرو (مركب ٦٤) والدايكلوريد (مركب ٦٥) والداي بروميد (مركب ٦٦). لقد لوحظ ان التغير في السمية يتجة نحو الكبر في الاتجاه من المركب (٦١) الي الايبوكسيد الخاص به في المركب (٦٣) عنه في الاتجاه من الالدرين الي الديلدرين. علي الذباب المنزلي فان المركب (٦٣) اظهر نشاط اكبر قليلا من المركب الاصلي الابوي. بالنسبة للصراصير وبق حشيشة اللبن فان الاختلاف غالبا ما يصل لحده الاقصي في الايبوكسيد المركب (٦٣) ذات سمية قليلة او عديمة السمية علي التوالي. التغير في مستوي النشاط في الاتجاه من الالدرين الي الديلدرين يكون في نفس الاتجاه كما لوحظ قبلا ولكن بدرجة اقل كثيرا.

جدول (٤-٢٨): السمية النسبية للمشتقات الاكسجينية

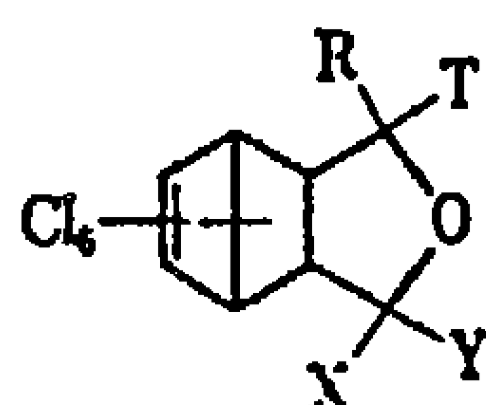
α-Hexachlorodimethanonaphthalenes



No.	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
61	CH=CH	60	200	325	I	2	20
62	CH=CH 5=8=CH3	10	20	45	I	I	-
63	O	70	I	4	I	4	10
64	CH2CH2	9	I	10	I	I	I
65	CHClCHCl	4	I	I	I	I	-
66	CHBrCHBr	I	I	I	I	I	I

القسم الثالث من السيكلودايين الحلقية غير المتجانسة تتكون من مشتقات من نوع الكلوردان حيث يتم احلال مجموعة الميثيلين في الوضع-٢للهكساكلوروميثانواندين بواسطة ذرة اكسجين (جدول ٤-٢٨). المركب (٦٧) هو اب هذا القسم ويوضح ويظهر سمية قليلة فقط علي الحشرات. كما في قسم الكلوردان فان الاحلال مع الكلورين يؤثر بشكل زيادة كبيرة في الفاعلية وصلت حدها الاقصي في الوضع ٣,١-دايكلورو في المركب (٦٩) وهو المبيد الحشري تيلودرين. التاثيرات التركيبية تتوازي مع افراد قسم الكلوردان حيث ان المركب في الوضع ١و٣-دايكلورو اظهر انه اكفأ افراد هذه السلسلة.

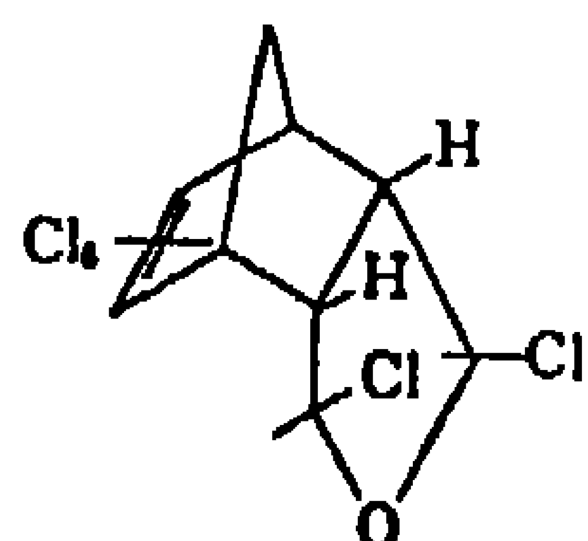
جدول (٤-٢٩): السمية النسبية للمشتقات الاكسجين للهكساكلوروميثانواندرينات



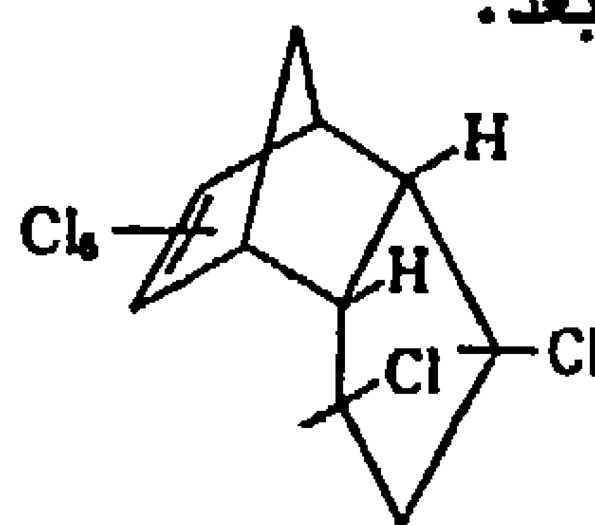
No.	R	T	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
67	H	H	H	H	1	3	I	7	4	I
68	Cl	H	H	H	25	106	30	5	4	50
69	Cl	H	Cl	H	160	1170	280	10	40	385
70	Cl	Cl	Cl	H	40	-	-	2	-	100
71	Cl	Cl	Cl	Cl	4	-	-	I	-	I

علي اساس العوامل الاستراتية فان ترتيب وتناسق الذرات في المركب (٦٩) يعتقد انها مؤثرة. التوجية في ٣,١-كلوروينات سيس للايدروجين الزاوي يكون مشابة للكلورينات في البيتا كلوردين والمركب (٢١) ومجاميع ١-كلورين ، ٢-٣ ايبوكسي للهبتاكلور ايبوكسيد (المركب ٢٣). بسبب ان كل الاربعة مركبات هذه ذات سمية عالية

علي الحشرات فان توجية الاحلالات مرة اخري توضح عنصر هام في التركيب. كذلك وجد ان الفاعلية العالية ترتبط بالمراكز التي تحتل بالذرات السالبة الكهربية. في المركب (٦٩) فان الذرات السالبة الكهربية توجد في المواضع ٢,١ ، ٣ : الكلورين في المواضع ٣,١ كاحلالات والاكسجين يحتل الوضع -٢. الهيبتاكلور ايبوكسيد في الوضع -١ واكسجين الايبوكسي في المواضع ٣,٢. وجود هذه الذرات في المركب (٦٩) والهيبتاكلور ايبوكسيد والاوضاع التي تحتلها وتمت الي الاقتراح بانها تكون مركز سالب الكهربية يرتبط بالسمية العالية علي الحشرات. بالرغم من اننا سنناقش هذا المعيار الخاص بالتركيب بعد ذلك تحت مظلة الطوبو غرافية الجزيئية فانه لوحظ ان كلا المركبين ٦٩ ، ٢١ ذات مستوي شائع من التماثل. هذا المستوي يعرف بكربون الميثانو والنقاط الوسطية للكباري ٢-كربون لنواة النوربورنين وتمر خلال الوضع -٢. بالنظر لترتيب الكلورين في الاوضاع ٣,١ فان المركز السالب الكهربية يشار اليه بالتماثل Symmetrical حول المستوي الجزيئي للتماثل. حيث ان مستوي التماثل لا يوجد في البيتا-كلوردين او الهيبتاكلور ايبوكسيد في كلا المركبات خاصة المركب الاخير فان هناك توزيع للشحنة السالبة كما في المركب (٦٩) علي كلا جانبي مستوي التماثل. هذا الوضع لمركز الكهربية السالبة تبدو هامة لتحديد السمية العالية للحشرات كما سيناقش فيما بعد.



Compound 69

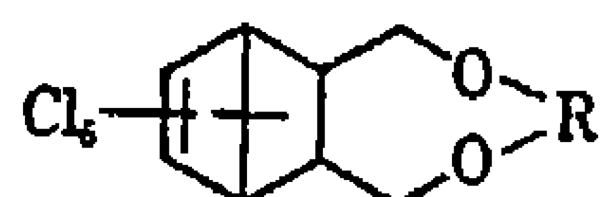


Compound 21

بين الاقسام الثانية والثالثة من السيكلودايين غير متجانس الحلقات والتي نوقشت قبلا توجد مشتقات تحتوي علي المجاميع الفعالة مثل الاستر والكحول والكيتون. هذه المركبات غير فعالة بالضرورة. استثناء من النقص العام للفعل الابادي علي الحشرات الذي ظهر مع المشتقات المذكورة للمركبات السيكلودايين استرات الكبريتات الحلقية

المعروف بالثيودان. هذه الاسترات اعتبرت القسم الرابع والاخير للسيكلودايين الحلقية غير المتجانسة ومنها هكساكلوروبنزوديوكسيبينز والذي فيه ذرتين اكسجين مرتبطات مع مجموعة سلفينيل (الجدول ٤-٣٩). المركبات ٧٢ ، ٧٣ هي مشابهات فراغية وكلاهما ذات سمية عالية علي الحشرات وكلما نقصت درجة الانصهار كلما زادت الفاعلية. النشاط العالي للمشابه قليل الانصهار قد يرجع الي حركة افضل في النظم الحيوية كتتابع للذوبانية العليا في الماء. تجدر الاشارة ان نقطة الانصهار ٩,٤°م قريبة جدا من عدد كبير من المبيدات الحشرية الكلورينية مثل الالدرين (١٠١°) والهبتاكلور (٩٥°) والبيتا-كلوردين (١٠٥°) والتيلودرين (١٢٠°) والبارا-بارا-ددت (١١٠°م) واللندين (١١٣°).

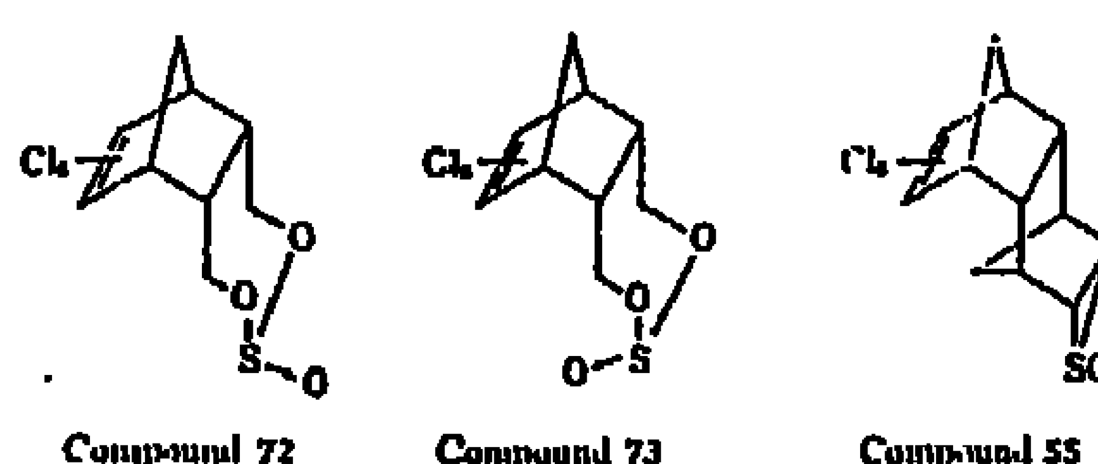
جدول (٤-٣٠): السمية النسبية للميثانو هكساكلوروبنزوديوكسيبينز.



No.	R	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
72	S → O(104°)	25	190	25	55	45	50
73	S → O(205°)	15	65	I	50	8	55
74	AsCH3	I	-	-	I	-	-
75	POCH3	I	I	I	-	I	I
76	CH2	I	I	I	I	I	I

تفسير الفاعلية العالية للمركب (٧٢) قد ترجع الي الترتيب او التناسق الهندسي. سوف نناقش التناسق الموجود في المركب (٧٢) والمشابة الفراغي علي اساس العزم ثنائي القطب ومعاييره وحسابات العزوم ثنائية القطب للترتيبات الستة عشر التي تتضمن الحلقة السباعية. لغرض المقارنة فان ترتيب مشتق السلفوكسيد للدريلدرين

موضح في المركب ٥٥. معروف مشابة واحد فقط للمركب (٥٥) وتوجية الاكسجين الموجة لهذا المشابة لم يقدر بعد. من الواضح من هذه الامثلة التركيبية والتي غالبا ما تكون متطابقة في الوضع للذرات سالبة الكهربية كما هو موجود في المركبات ٧٢ ، ٧٣ كما في عائلة مركبات الالدرين – الديلدرين بالاضافة الي ذلك فقد لوحظ ان المركبات ٧٢ ، ٧٣ ذات مستوي تماثل كما في التيلودرين. هذه الامثلة تشير مرة اخري الي اهمية الترتيب الجزيئي في تحديد النشاط الابادي ضد الحشرات.



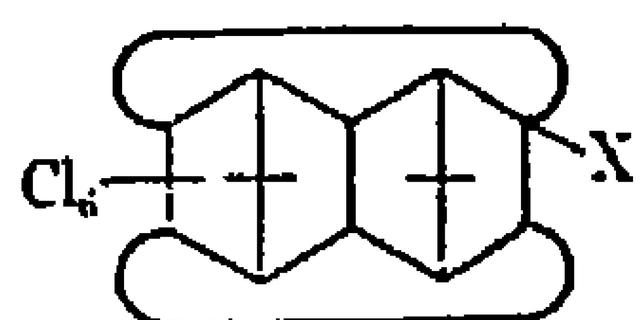
الجدول (٤–٢٩) يوضح عدم فاعلية للمشتقات الثلاثة للمركب (٧٢). في هذه المركبات فان مجموعة السلفينيل كمركب الاخير يتم احلالها بواسطة الميثيل ارسينو (المركب ٧٤) والميثوكسي فوسفينيل (مركب ٧٥) والميثلين (مركب ٧٦). في هذه المركبات الثلاثة توجد سالبية كهربية في الوضع المحتل بواسطة مجموعة السلفينيل سالبة الكهربية للمركب (٧٢). من الواضح ان غياب مركز معرف للشحنة الكهربية السالبة في هذه المشتقات للمركب (٧٢) يقلل من الفاعلية الابادية ضد الحشرات.

☒ مشتقات هكساكلورونوربورنين Hexachloronorbornene Analogs

كل المركبات التي اخذت في الاعتبار عن هذه النقطة تحتوي علي نواة هكساكلورونوربورينين وقد لوحظت مستويات مختلفة من الفعل الابادي ضد الحشرات فيما بينها. الجداول (٤–٣٠ ، ٤–٣١) تشتمل علي بيانات لمركبات مشتقة وفيها تغيب الرابطة الزوجية او واحد او اكثر من الكلورين بل يحل محلها ذرات اخري بما فيها الايدروجين. المركبات التي تحتوي علي نواة هكساكلورونوربورنين المشبعة توجد في الجداول (٤–٣٠ ، ٤–٣١) وفيهما فان واحد او كلا ذرات الكربون المقابلة لمجموعة

الاثيلين للهكسا كلورونوربورنين ترتبط داخليا بجزء اخر من الجزئ. بسبب المسار الكيميائي الذي تتكون بواسطة هذه المركبات فان المركبات ٧٧ ، ٨٤ ، ٨٥ تعتبر مشابهات عالية الفعالية للهكساكلورونوربورنين في مركباته ٠,٢٥ (الازودرين)، ٠,٤٦ (الاندرين). اظهرت مقارنة البيانات ان مركبات نوربورنان اقل فاعلية كثيرا. السمية العالية للمركب (٨٥) علي الذباب المنزلي قد يرجع الي التاثير الحاجب لمجموعة الكيتو بواسطة ١,١-سيكو بروبانو الكبري. هذا التاثير قد يخفي النشاط والتفاعلات الكيميائية لمجموعة الكيتو ومن ثم يسمح لخواصها السالبة الكهربية ان تقع في التداخلات الطبيعية – الكيميائية. في المركب (٨٤) فان مجموعة الكربونيل اقل حماية بشكل كبير ومن ثم يحدث تمثيل لجعل المركب اقل فاعلية. المركبات الباقية في الجداول ٤-٤٠ ، ٤-٤١ تشمل المركب رقم (٨٠) وهو المادة التجارية تسمي kepone ذات سمية تتراوح من القليلة الي الجيدة ضد الحشرات كما في النوربورينات.

جدول (٤-٣١): السمية النسبية للميثانو هكساكلوروبنزوديوكسيينز.

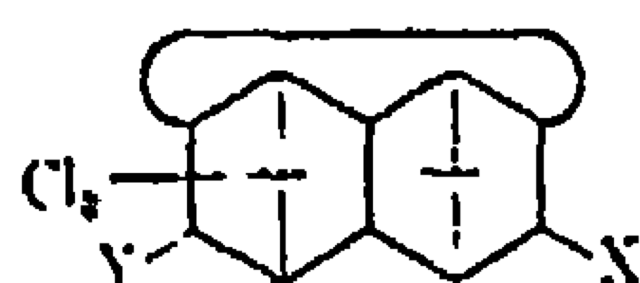


No.	X	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
77	H	15	I	I	3	10	-
78	Cl	10	I	I	I	I	-
79		3	-	-	I	-	3
80		I	I	I	I	I	4

بوجه عام فان هذه المركبات التي تحتوي علي نواة هكساكلورونوربورينين تكون اقل سمية من النوربورنينات المقابلة. هذا التاثير قد يرجع الي التوجية "الاكسو"

المخالف للكلورين علي كوبري الايثانو المشبع. من الامور الاكثر اهمية اختلاف صفة السالبية الكهربية للنهاية الاخري للجزئ. لا تحتوي الجداول علي مثال يشير الي وجود مجموعة متطابقة تماما مع تلك الموجودة في الهكساكلورونوبورنينات عالية السمية.

جدول (٤-٣٢): السمية النسبية للهكساكلورونوربينات ذات الكوبري وحيد التكافؤ



No.	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
81 (44)	Cl	Cl	25	I	I	I	I	-
82 (44)	Br	Br	4	I	I	I	I	-
83	I	H	3	I	I	I	5	-
84	=O	H	5	I	I	I	15	-
85			45	-	-	I	-	15

تاثير احلال كلورين الكوبري بالفلورين موضح في مشتقات الالدرين والديلدرين في المركبات ٨٦ ، ٨٧ ، ٨٨ (جدول ٤-٢٤). كل هذه المركبات عالية السمية ولكنها اقل قليلا من مشتقات الهكساكلورو. بينما يكون تاثير الفلورين علي كربون الكوبري قليلا الا انه لا تفريق بين نوعي التوجيهات حيث يوجد توازي بين المركب ٨٧ والايبوكسيد الخاص كما في المركب ٨٨ ومشتقاتة الالدرين والديلدرين. لكلا زوجي المركبات فان الايبوكسيد له نشاط عالي ضد الذباب المنزلي والدودة القارضة ولكنه قليل الفاعلية ضد بق حشيشة اللبن والصرصور بالمقارنة بالاوليفينات المقابلة. تاثير احلال كلورينات الكوبري بالفلورين اكثر شدة مما قد يتصور من احلال واحدة فقط علي خفض السمية. لقد اتضح من التقارير التي اشارت ان مشتق ١٠,١٠-دايفلورو

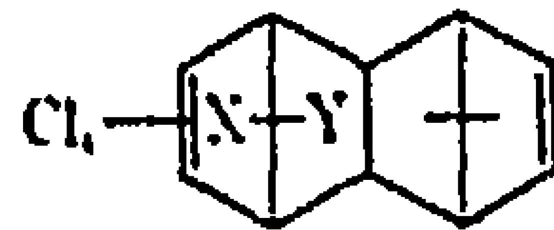
للالدرين ذات فاعلية قليلة للغاية بالمقارنة بالكلوردين وان الفاعلية لايبوكسيد مشتق الدايفلورو متوازنة مع المركب الاصلي لها. بسبب ان سمية الكلوردين اقل كثيرا من الالدرين فان فاعلية مشتقات الدايفلورو يبدو انها قليلة كذلك.

جدول (٤-٣٣): السمية النسبية لمشتقات الفا-هكساكلوروдايميثانو نافثالين

No.	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
86	15	135	225	1	1	10
87	20	120	170	1	1	1
88	35	85	105	1	1	20

عندما يتم احلال كلورين الكوبري في نواة هكساكلورونوربورنين بالايدروجين يحدث نقص شديد في السمية علي الحشرات. الجدول (٤-٣٣) يشتمل علي بيانات عن ثلاثة مشتقات للالدرين والايزودرين. المركبات ٨٩ ، ٩٠ عبارة عن مشتقات فراغي للالدرين تختلف في توجية كلورين الكوبري. في المركب (٩٠) يوجة كلورين الكوبري بعيدا من الرابطة الزوجية الكلورينية. اهمية هذا التوجية في تحقيق الفعل الابادي ضد الحشرات تتضح بشكل واضح من السمية العالية للمركب (٩٠) بالمقارنة بالمشابة الفراغية له. لان توجية كلورين الكوبري في مشتق الايزودرين في المركب (٩١) غير معروف مع وجود امثلة قليلة من النبتا كلورونوربورنيات فان تاثير توجية واحد من كلورين الكوبري لا يمكن تصحيحها.

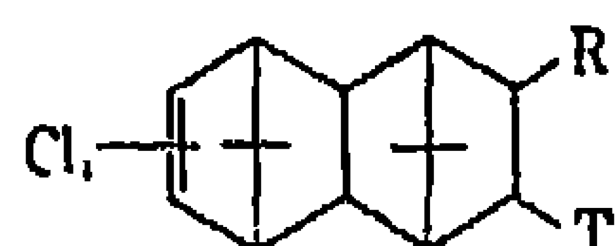
جدول (٤-٣٤): السمية النسبية لمركبات نبتاكلور ودايمثانو نافثيلينات



No.	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
89	Cl	H-α	2	1	1	1	1	-
90	H	Cl-α	S	4	65	1	1	-
91	XY = HCl-β		10	100	45	2	1	-

متطلبات الكلورين علي كربون الكوبري في نظام نوربورنين لاحداث الفعل الابادي ضد الحشرات تاكدت من مشتقات الدايميثانونافثالين في الجدول (٤-٣٤). في هذه المركبات يوجد اربعة ذرات كلور في الاوضاع ١ و ٢ و ٣ و ٤ ولا يوجد أي منها علي كربون الكوبري. المركب الذي يتضمن مشتق الالدرين هو مركب ٩٢ وهو غير سام فيما عدا قليل جدا من الفاعلية التي ظهرت مع المركبات ٩٣ ، ٩٦ وهي مشتقات للايزودرين والاندرين علي التوالي. علي نفس المنوال فان ١ و ٢ و ٣ و ٤- نوربورنينات وميثانواندنيات غير الفعالة وكذلك مركبات هذه الاقسام التي تحتوي علي مجاميع فعالة.

جدول (٤-٣٥): السمية النسبية لمركبات ١ و٢ و٣ و٤- تتراكلوروديميثانونافثالينات

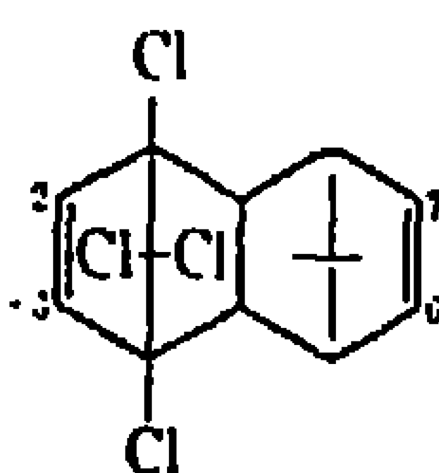


No.	R	T	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
92(4S)	Double bond α		1	1	1	1	1	-
93	Double bond β		1	1	15	1	1	-
94(4S)	H	H-α	1	1	1	1	1	-
95	H	H-β	1	1	1	1	1	-
96	RT = O- β		2	1	1	1	1	1-
97	Br	H- β	1	1	1	1	1	1

علي عكس الفاعلية القليلة او عدم الفاعلية لمركبات ١ و ٢ و ٣ و ٤ - تتراكلوروسيكلودايين فان بعض من مشابهاتها الوضعية التي فيها حدث ترتيب للكلورين في الاوضاع ١ و ٤ و ٧ و ٧ اظهرت سمية عالية جدا ضد الحشرات

(جدول ٤-٣٥). مركبات ١ و ٤ و ٧ و ٧ -تتراكلورو السامة ارقام ٩٨ ، ٩٩ مشتقات للالدرين والديلدرين علي التوالي بينما ادي تشبع رابطة او رابطتين زوجيتين في التركيب الي الحصول علي مركبات غير فعالة تماما. لقد اتضح ان وجود ذرتي كلورين علي كربون الكوبري للنوربورنين مطلوب لتحقيق الفاعلية العالية. كما ذكر اعلاه كانت السمية علي الحشرات قليلة او معدومة في المركبات التي كانت تحتوي علي ذرة كلور او ذرة فلور واحدة ، او ذرة كلور وذرة ايدروجين ، او ذرتي ايدروجين علي ذرة الكوبري لنواة النوربورنين المكلور.

شكل(٤-٣٦): السمية النسبية لمركبات الفا-١و٤ و٧ و٧ -تتراكلورودايميثانونافثالينات

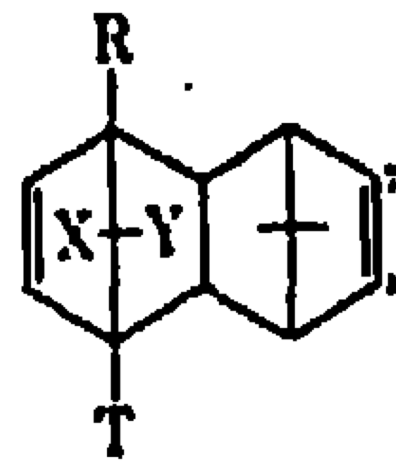


No.	Structure	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
98	Unsubstituted	210	20	930	1	1	-
99	6.7-Epoxide	380	1	800	1	1	-
100	6.7-Dihydro	3	1	1	1	1	-
101	2,3,6,7-Tetrahydro	1	1	1	1	1	-

هناك امثلة اخري من المركبات حيث تحتوي علي واحد او لا يوجد كلورين علي الكوبري (جدول ٤-٣٦). هذه المركبات مشتقات ثلاثية او ثنائية الكلور للالدرين والديلدرين المركبات ١٠٢ ، ١٠٣ تم تشبيها في المواضع ٦ ، ٧ وهي غير فعالة تماما بسبب نقص المركز سالب الكهربية في هذه المواضع. بالرغم من ان المركبات ١٠٤ ، ١٠٥ ، ١٠٦ فيها هذا المركز الا انها غير فعالة بوجة عام. المركب ١٠٤ وهو مشتق ١ و٤ للالدرين اظهر سمية عالية علي الصراصير وكان بوجة عام اكثر سمية من

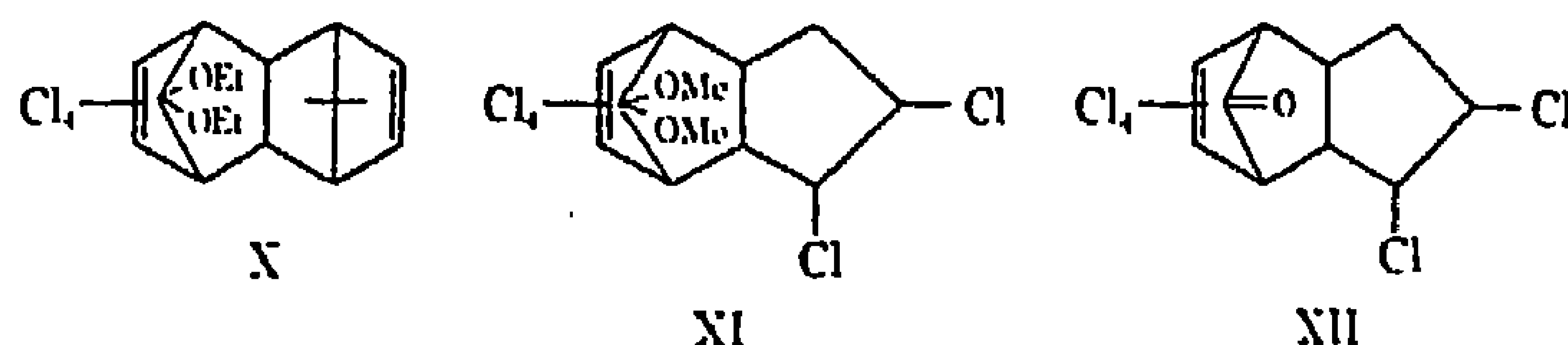
المشابة الوضعي الخاص في المركب ١٠٥ مع ذرتي كلورين في نفس كربون الكوبري. بالرغم من توفر القليل من الامثلة للنوربورنينات قليلة الكلور الا انه توجد ترتيبات اخري للكلورين فقد اتضح ان خليط من ذرتي كلورين علي كربون الكوبري مع ٢ او ٤ ذرات كلورين اكثر تعتبر مطلب اولي لتحقيق السمية العالية علي الحشرات مع نظم النوربورنين.

جدول (٤-٣٧): السمية النسبية للالفا-تراي والالفا-دايكلوروردايمثانونافثيلينات.



No.	R	T	X	Y	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
102	Cl (6.7-Dihydro)	Cl	H	Cl	I	I	I	I	I	-
103	Cl (6.7-Dihydro)	Cl	H	H	I	I	I	I	I	I
104	Cl	Cl	H	H	3	I	80	I	I	5
105	H	H	Cl	Cl	I	I	10	I	I	-
106	H (6.7-Epoxide)	H	Cl	Cl	2	I	I	I	I	-

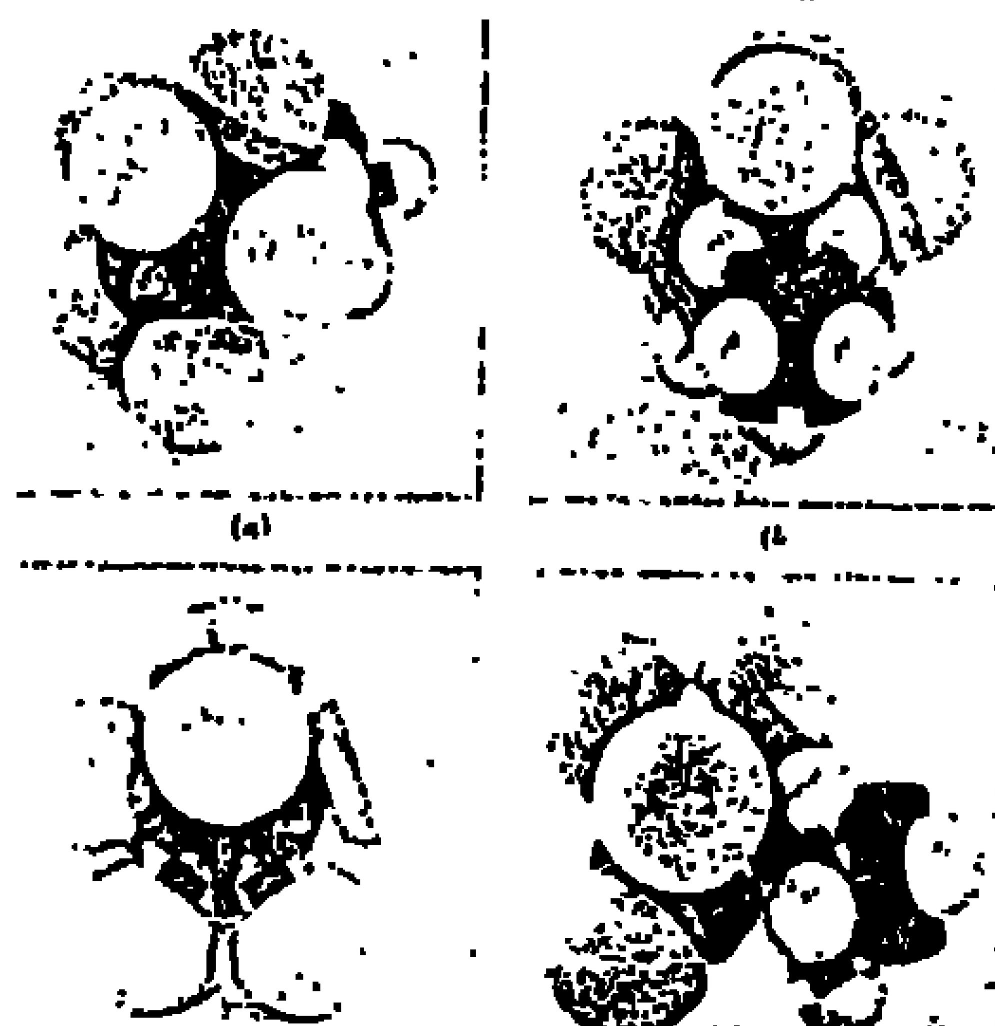
اهمية كلورين الكوبري لتحقيق الابادة علي الحشرات لمركبات السيكلودايين تاكدت مع تلك المركبات التي تحتوي علي مجموعة فعالة علي كربون الكوبري. المركبات X (٤٩) ، ١ X (٥٠) و ١١ X مجرد امثلة. حيث ان هذه المركبات ليس لها سمية علي الحشرات اطلاقا فان مثقات الكلورردين والالدرين اظهرت اهمية كلورين الكوبري في تحقيق الابادة علي الحشرات.



☒ الطوبرغرافية الجزيئية للمبيدات الحشرية الحلقية "السيكلو دايين"

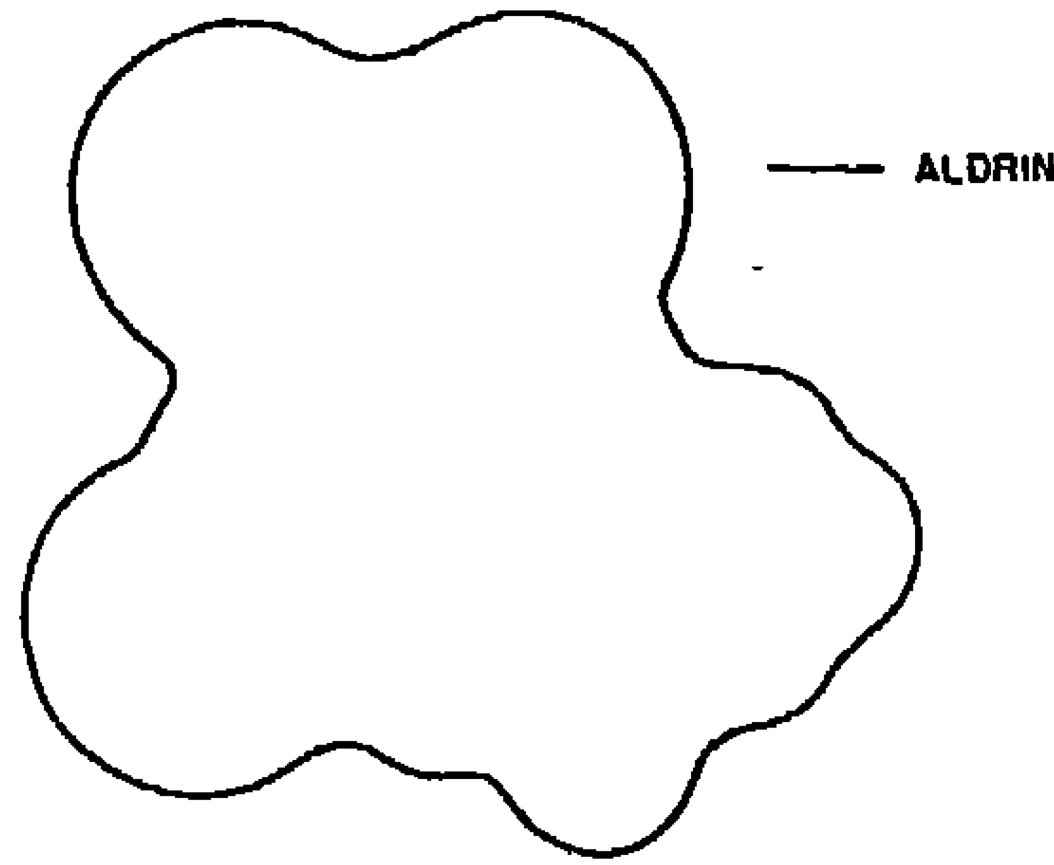
لقد اتضح من المناقشات المذكورة قبلا ان النظم الهندسية لمركبات السيكلو دايين ذات اهمية كبيرة في تحقيق النشاط الابادي ضد الحشرات. علي وجة الخصوص فقد تاكد ان الفاعلية الكبيرة تحدث مع المركبات التي تحتوي علاوة او الي جانب الجزء عديد الكلور جزء مع اما رابطة زوجية او بعض الذرات سالبة الكهربية مثل الكلورين او الاكسجين او النتروجين او الكبريت. لقد اتضح ان مركزين سالبي الكهربية يقعان متشابهان في مختلف السيكلودايين الفعالة من وجهة المسافة والتوجية. ترتيب هذه العناصر التركيبية موضحة مع الالدرين مع صورة نموذج للوضع الجزيئي. الشكل (٤-٩) يوضح اربعة مناظر مختلفة لهذا النموذج الجزيئي بما يظهر سيادة جزء هكسا كلورونوربورنين للجزئ بدرجة تفوق جزء النوربورنين غير المكلور.بالرغم من هذه السيادة فان الاختلافات الكبيرة في صفات الابادة علي الحشرات لمركبات السيكلوردايين المناظرة ترجع الي اهمية المركز الثاني سالب الكهربية في الوضع المناسب للتداخلات سواء الطبيعية او الكيميائية. صورة النموذج الجزيئي للالدرين توضح خصائص التركيبين الاساسيين في انها اخذت علي امتداد الخط الواصل او الذي يربط الذرات في قمة الكوبري لنواة دايمثانونفثالين. الشكل (1d) يوضح صورة الالدرين. والتي توضح وجود ذرة ايدروجين واحدة فقط علي كوبري الميثانو للجزء غير الكلورين من الجزئ. ايدروجين الكوبري الموجة في اتجاه نواة هكساكلورونوربورنين لم تدخل في النموذج الجزيئي. هذا القصور يرجع الي الزوايا

الموجودة في نظام نوربورنين والذي لا يظهر بوضوح ودقة بواسطة هذا النموذج. الانحراف الناتج عن التمثيل الحقيقي يكون صغيرا. بالرغم من هذه الانحرافات عن الواقع الا ان هذه النماذج تصلح لعمل مقارنات عن طوبوغرافية المركبات الحلقية.

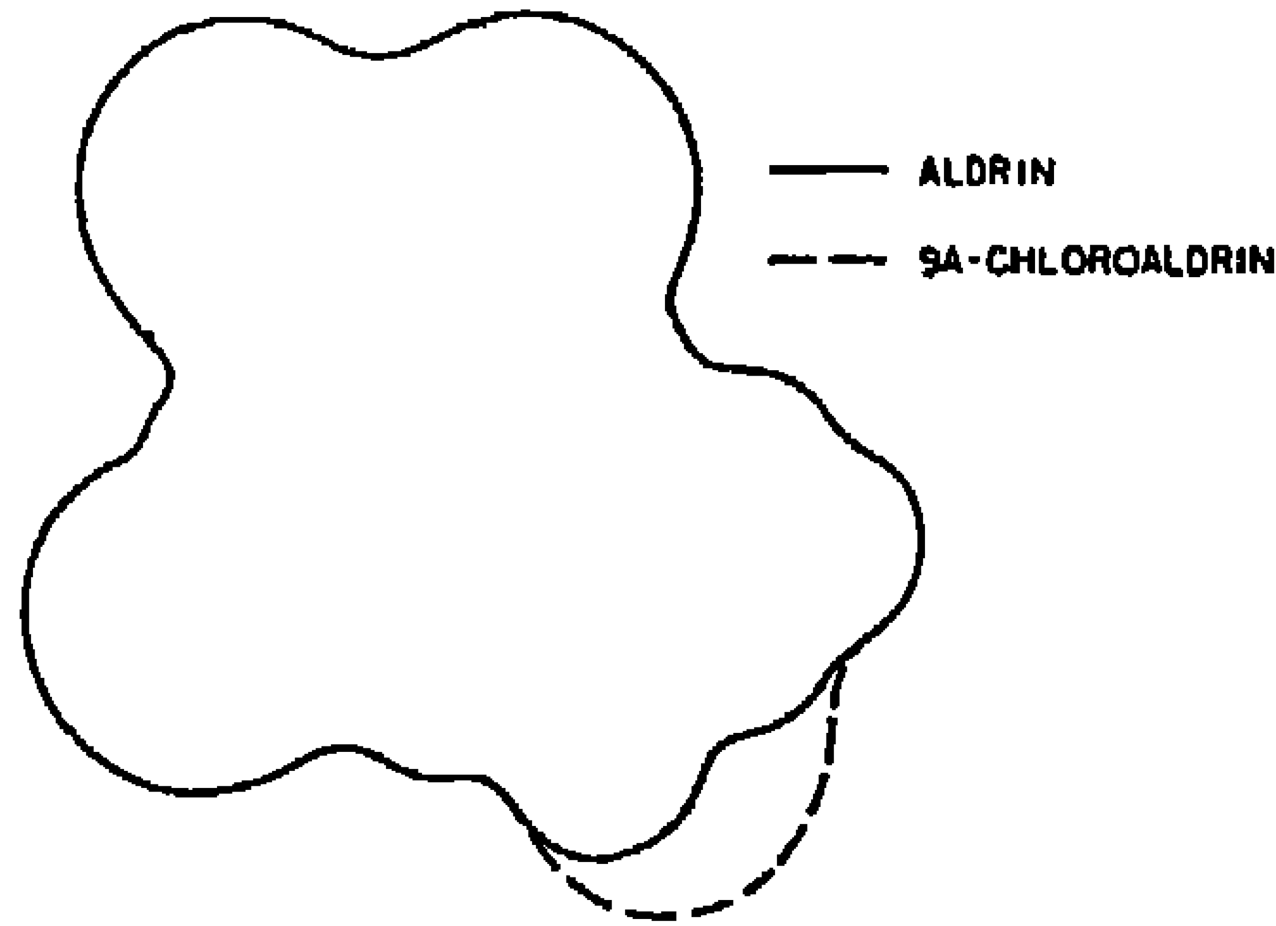


شكل (٤-٨): النموذج الجزيئي للالدرين **Cortauld molecular model**

لتبسيط مقارنة الالدرين مع السيكلودايينات الاخري تم تكبير الصورة 1d في الشكل (٤-١٠). تم عمل هذا الرسم بتكبير ظل النموذج الجزيئي كما في الوضع المذكور في الصورة 1d في الحائط وتهذيب عدم الانتظام. استخدام الالدرين كاساس في وضع النماذج الجزيئية يمكن عمل تصور لمركبات سيكلودايين اخري. الاشكال (٤-٢٢ ، ٤-٢٣) اظهرت الوضع الطوبوغرافي للالدرين والمركبات دايمثانو نفثالين المناظرة التي لها تاثير ابادي ضد الحشرات. البروزات الكبيرة الثلاثة في الاجزاء العليا واليسارية للرسم توضح الكلورين في نواة هكساكلورونوربورنين. الي جانب هذا المركز سالب الكهربية توجد مركز اخر في القطاع الاسفل والايمن للرسم. مع جميع المركبات في الاشكال ٤-١١ ، ٤-١٢ فان الالدرين ، ٩-أ-كلورو الدرين (المركب ٣٤) والاندرين والديلدرين والثيوديلدرين (مركب ٥٤) فان المواضع النسبية لمراكز الكهربية السالبة الاثنين هي نفسها بالنظر الي كلا المسافة والاتجاه.

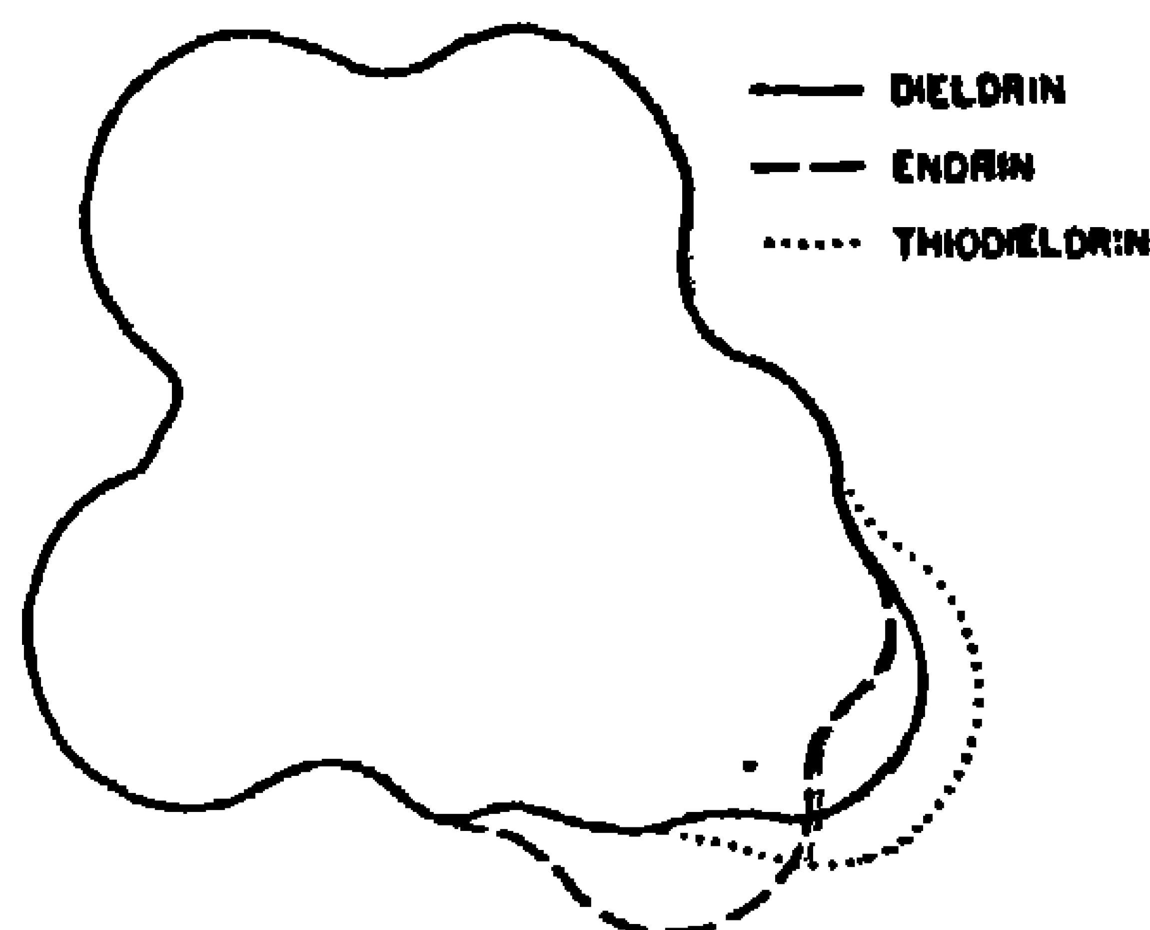


شكل (٤-٩): النموذج الجزيئي للالدرين



شكل (٤-١٠): النماذج الجزيئية للالدرين والالفاكلوروالدرين

بالرغم من ان هذه الرسومات ثنائية الابعاد فانه من الاهمية التمييز والفصل بان المراكز سالبة الكهربية تقع في تجانس عبر مستوي التماثل في الجزيئات الخاصة بها. بكلمات اخري فان الرسومات في اشكال (٤-٢١ ، ٤-٢٢) يمكن ان تعتبر مقاطع عبورية او اقسام عبورية للجزيئات عند مستويات التماثل الخاصة بها كما عرفت بكوبري الدايكلوروميثانو. يقع في هذا المستوي ضد التماثل المراكز سالبة الكهربية التي تمثل بالذرات الفردية للكلورين او الاكسجين والكبريت في ٩-كلوردالدرين وديلدرين والاندرين والثيوديلدرين علي التوالي.



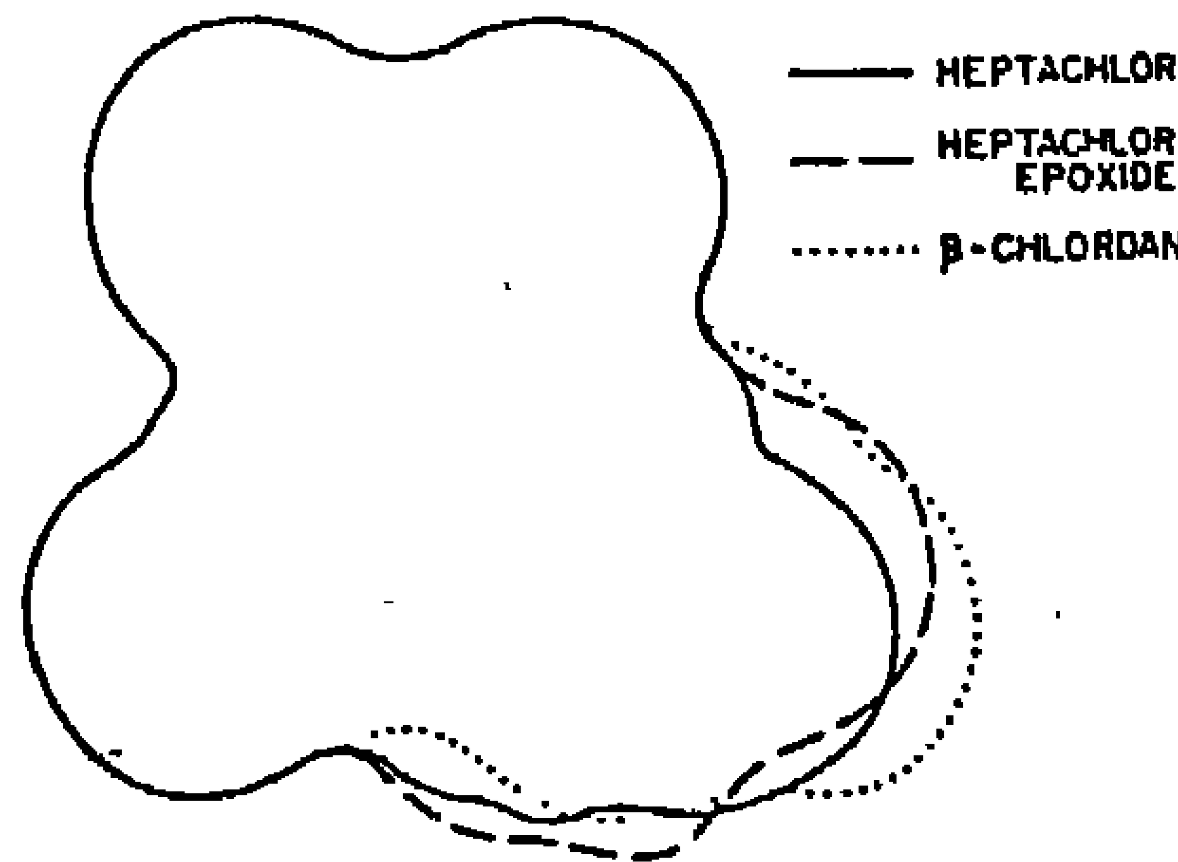
شكل (٤-١١): النماذج الجزيئية للديلدرين والاندرين والثيوديلدرين.

الثيوديلدرين له محيط تمثيل اكبر من المركبات الآخري رجوعا الي حجم ذرة الكبريت. تمثل السلفوكسيد لهذا المركب اكبر ولكنة غير موضح بسبب عدم اليقين الخاص بتوجية ذرة الاكسجين. الثيوديلدرين والاكسيد الخاص غير معروف ما اذا كانت فعالة كل بذاته او ينهار الي الالدرين. النشاط العالي لهذه المركبات قد يرجع الي هذا التحول. كما نوقش قبلا فان الاكسيد له حجم وشكل مشابة لمشابهات الثيودان (المركبات ٧٢ ، ٧٣) وقد ترجع الفاعلية الشاملة الي الجزئ كوحدة كاملة. لم يتم عمل رسومات طوبوغرافية لمركبات دايمثانونافثالين شديدة الفاعلية مع الازو ومركبات الازوكسي ٥٦ ، ٥٧ ومشتقات ١ و ٤ و ٧ و ٧ -تتراكلوروللالدرين والدريلدرين والمركبات ٩٨ ، ٩٩. مع الزوج الاول فان حجم مجاميع النتروجين يحتمل ان تكون اكبر قليلا عن الرابطة الزوجية الاوليفينية ومن ثم يكون الشكل الجزيئي بوجة عام قريبا من مركبات الالدرين والديلدرين كما في الاشكال ٤-٢١ ، ٤-٢٢. مركبات التتراكلورو تختلف عن الالدرين والديلدرين فقط في غياب الكلورينات الاوليفينية. بالرغم من ان هذا تاكد عن طريق بعض التناقض في الجزء الايس السفلي من الشكل للالدرين فان الرابطة - الاوليفينية الباقية يمكن ان تساهم في المركز السالب الكهربية للجزء المكلور من الجزئ. هذا التغير قد يكون مسئولا عن الاختلافات في مدي نشاط هذه المركبات وليس علي المستوي.

في الجداول السابقة اظهر عدد من مشتقات الكلورين للالدرين والديلدرين ان لها سمية نسبية منخفضة علي الحشرات كما في المركبات ٣٣ ، ٣٩ ، ٥٢. في هذه

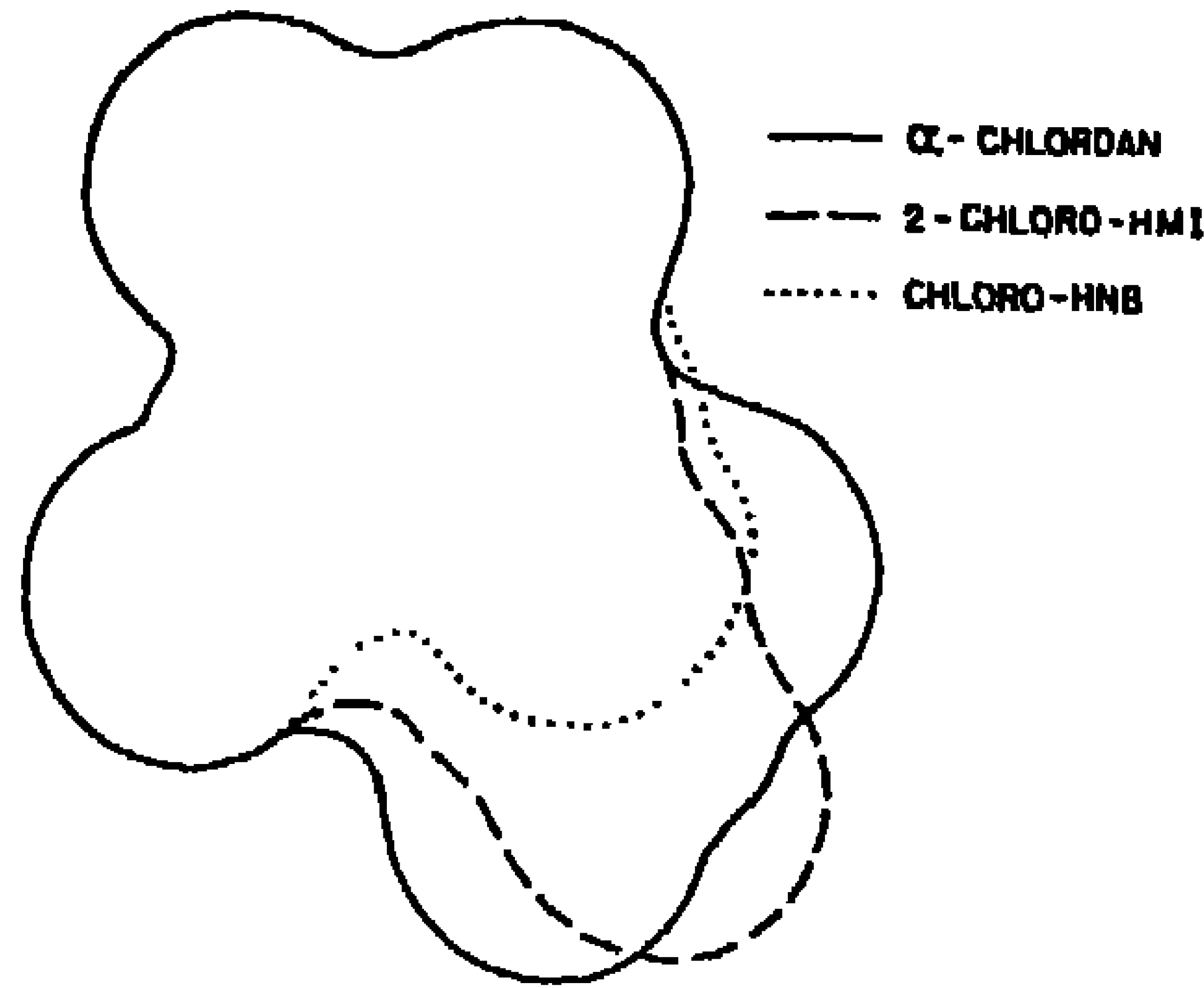
المشتقات كانت ذرات الكلورين في الوضع -٦- بالرغم من ان الحجم الشامل لهذه المشتقات كبير فان الشكل الطوبوغرافي لها مشابة لما هو موجود مع الالدرين والديلدرين. كمثال فان المركب ٣٩ له نفس الشكل والحجم للثيوديلدرين كما في الشكل (٤-٢٣). من الاختلافات الهامة بين هذه المركبات ان الكلورين في الوضع اكسو-٦ للمركب ٣٩ في جانب واحد من الجزئ. كما ذكر اعلاه فان مركبات دايميثانونافثالين لها مجاميع سالبة كهربيا مرتبة في تماثل تام. غياب هذه المراكز في المركب ٣٩ قد يكون مسئولا عن السمية المنخفضة.

الشكل (٤-١٣) يوضح الوضع الطوبوغرافي للهبتاكلور والهبتاكلور ايبوكسيد والبارا-كلوردان وجميعها ذات سمية عالية علي الحشرات. عن طريق تاثير الكلورين في اوضاع ١ و ٣ فان المركب عالي الفاعلية (٢١) والتيلودرين له طوبوغرافية مشابة للهبتاكلور. هذه الأوضاع قريبة كثيرا في الشكل وهي ضرورية مع الدايميثانونافثالين. في المركبات الثلاثة الاولي فان مركز الكهربية السالبة المعاكس لنواة الهكساكلورو نوربورنين غير متماثلة تماما ولكنة يمتد عبر مستوي التماثل لنظام هكساكلورونوربونين. مع البارا-كلوردين فان الكلورين المؤثر يكون في الوضع-٢ حيث انه يقع في مستوي التماثل ويوجة بالتشابة مع مجموعة الايبوكسي للديلدرين. في المركبات ٢١ والتيلودرين فان التماثل الجزيئي molecular symmetry يوجد بالنظر لكلا المراكز سالبة الكهربية electronegative centers.



شكل (٤-١٢): النماذج الجزيئية للهبتاكلور ، الهبتاكلور ايبوكسيد والبارا-كلوردين

الشكل (٤-١٤) يوضح الطوبوغرافية للالفا-كلوردان والمركب ٧ (كلورو-HNB) والمركب ١٨ (٢-كلورو-NMI). شكل الالفا-كلوردان الذي له سمية منخفضة علي الحشرات له بعض التشابة مع البارا-كلوردان ولكن شكل مختلف تماما بسبب علاقة الترانس لذرات الكلورين في الاوضاع ١ و ٢. بالرغم من ان الكلورين في الوضع-٢ في مستوي تماثل نظام هكساكلورونوربورنين فان توجيهة يكون منحرفا بعيدا عن المراكز الكهربية السالبة في المركبات عالية الفاعلية كما نوقش اعلاه. في المركب غير النشط (١٨) فان الكلورين في الوضع -٢ يوجد ايضا في مستوي التماثل ولكن الشكل يوضح ان الجزئ له شكل مختلف عن المشابة الموضعي هبتاكلور. الوضع الطوبوغرافي للمركب (٧) وهو غير نشط ايضا يوضح ان المركز سالب الكهربية الذي تمثلة ذرة الكلورين في الوضع -٥ يكون قريب جدا لنواة الهكساكلورونوربورنين عما هو الحال مع المركبات الفعالة. الحيود من الشكل ثلاثي الابعاد لمركبات عالية النشاط يبدو انها مسئولة عن الفعل الابادي القليل علي الحشرات.



شكل (٤-١٣): النماذج الجزيئية للالفا-كلوردان ، ٢-كلورو- HMI و الكلورو - HNB.

علي اساس النماذج الجزيئية الموضحة في الاشكال (٤-٩) وحتي (٤-١٤). اتضح ان توفر الظروف التالية ضروري لتحقيق الفعل الابادي العالي ضد الحشرات مع المركبات الحلقية:

١. وجود مركزين سالبي الكهربية.
٢. وضع وموقع المراكز السالبية كهربيا داخل مدي ضيق من المسافة والاتجاه بالنظر بكل منها.
٣. وضع او مكان المراكز السالبة كهربيا علي او عبر مستوي التماثل المعرف بواسطة كوبري دايكلوروميثانو.

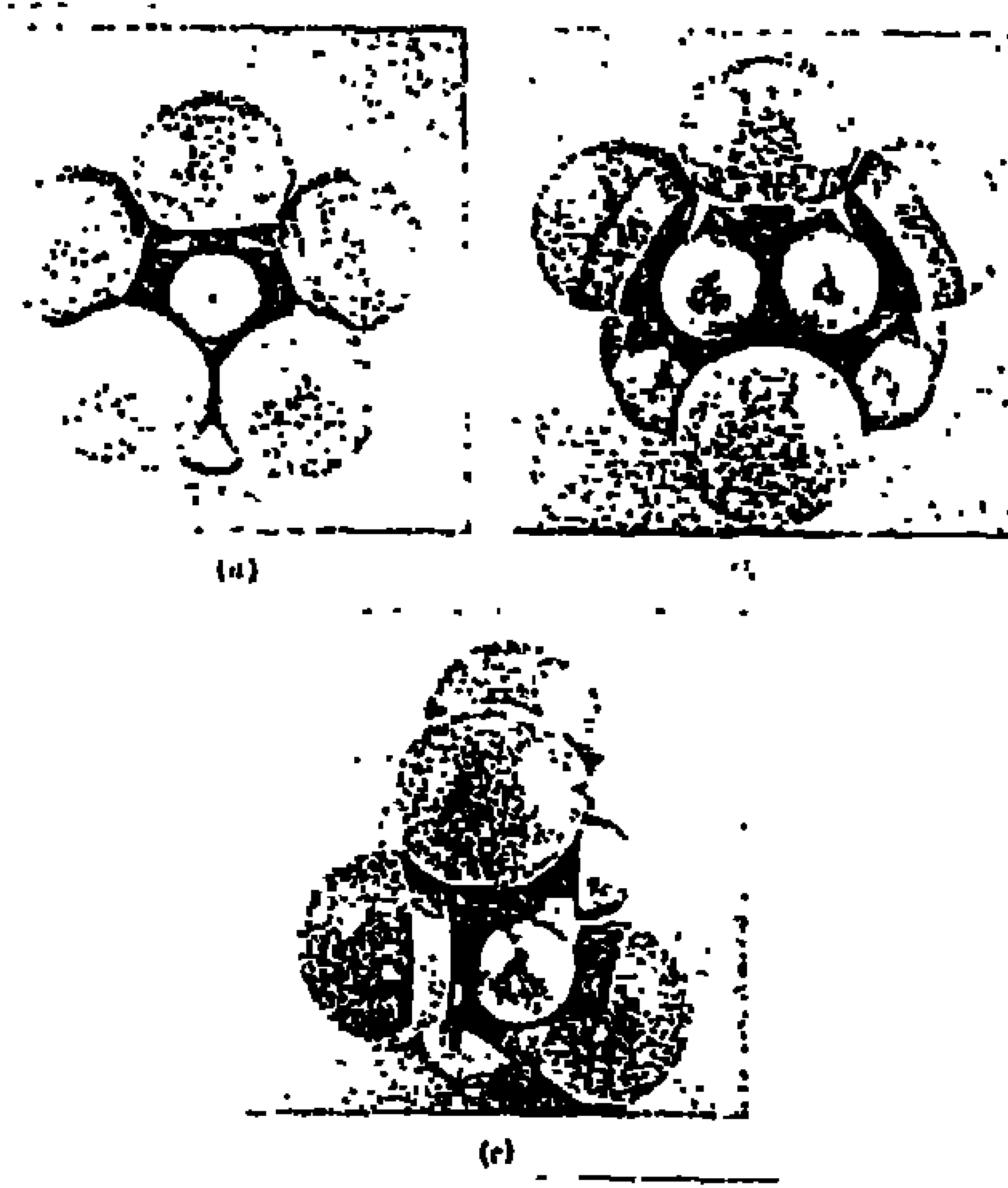
يبدو ان هذه الظروف ضرورية لتحقيق الفعل الابادي العالي ضد الحشرات ولكنها ليست دائما كافية. مثال ذلك ان بعض السيكلودايين ذات مجاميع فعالة تتطابق مع النظام الهندسي للمركبات الفعالة. بسبب ان هذه المركبات الفعالة قد تمثل بسهولة او قد تنتقل الي المواقع النشطة فانها غير سامة علي الحشرات.

الجدول (٤-٣٧) يوضح الفاعلية النسبية لاربعة مبيدات حشرية كلورينية تجارية. ثلاثة من هذه المركبات هي الددت والميثوكسي كلور والتوكسافين اقل نشاطا بشكل كبير عن السيكلودايين عالية الفاعلية التي نوقشت قبلا. التراكيب للمركبين الاولين اوضحت لا تملك مركزي سالبة كهربيا كتلك التي توصف مركبات السيكلودايين النشطة. هذا بينما قيم السمية للندين في نفس المدي مثل السيكلودايين العالية الفاعلية. من الصفات الاخري للندين في ان نظام المقاومة من الحشرات يرتبط مع المركبات من نوع الالدرين. لقد قدم Busuine شرح لهذه المقاومة علي اساس الترتيب الخماسي الزوايا للكلورين في اللندين (الشكل ٤-١٤-أ) مشابه لما في الشكل ٤-٩). الترتيب الخماسي الزوايا للالدرين يتضمن الكلورين علي الرابطة الزوجية للهكساكلورونوربورنين. بسبب الفاعلية العالية في المركبات ٩٨ ، ٩٩ والتي لاتملك ذرتي الكلورين هذه يبدو ان الترتيب خماسي الزوايا للكلورين غير ضروري لتحقيق الفاعلية العالية في مركبات اللندين او الالدرين.

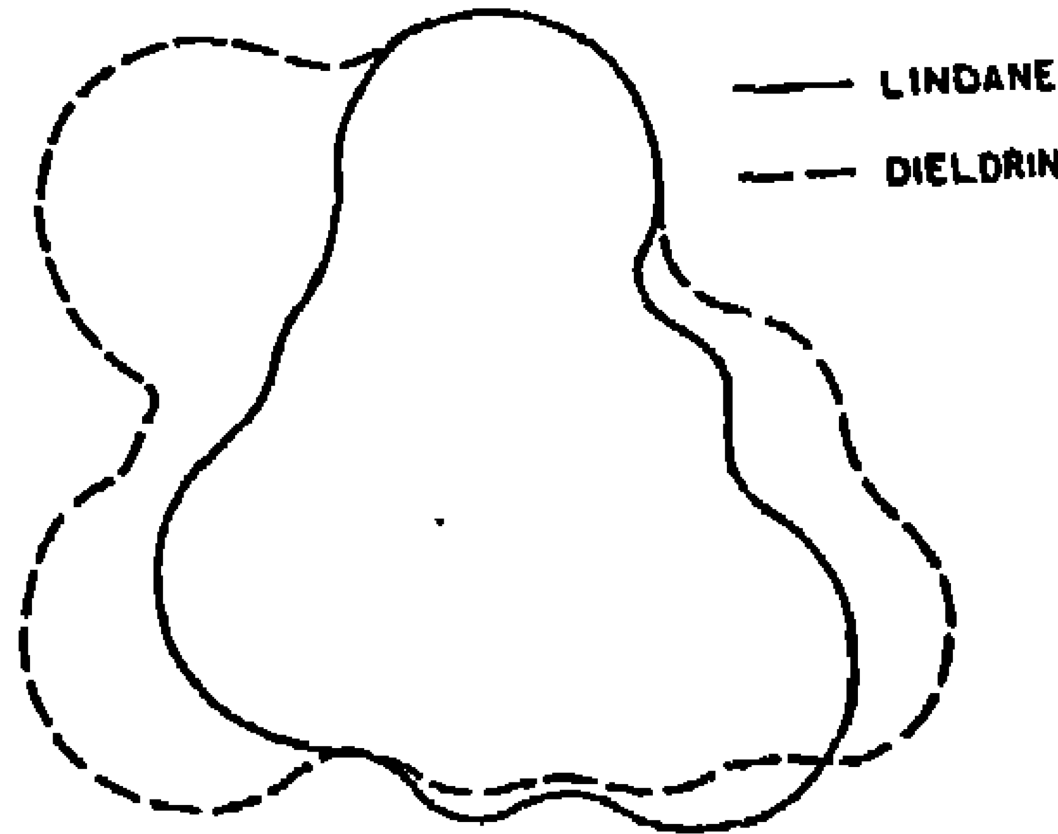
جدول (٤-٣٨): السمية النسبية لاربعة مبيدات حشرية كلورينية

Name	HF	LMB	GR	PA	MBB	SAW
DDT	9	I	I	7	1	75
Methoxychlor	4	I	I	2	2	3
Toxaphene	4	I	I	I	3	20
Lindane	60	690	390	10	10	35

هناك تفسير اخر للنشاط العالي للندين والمقاومة المرتبطة به مع المركبات من نوع الالدرين يمكن ان تبني علي اعتبارات طوبوغرافية وارتباطها بتلك الموجودة مع مركبات السيكلو دايين. الشكل (٤-١٤ب) يعطي للنموذج الجزيئ للندين علي طول الخط الواصل والذي يربط بين ذرتي الكربون الموجودتين في الوضع ميتا مع كل منها وتحمل كلورين قريب. هذه الصورة الجانبية مشابهة للصورة في الشكل ٤-١٤-d للالدرين والتي علي اساسها تم رسم المركبات الحلقية السيكلودايين. الرسم المشابة للندين موجود في الشكل (٤-١٥) والتي تفوق الديلدرين قرب طوبوغرافية اللندين متاصل. لذلك يبدو جليا ان اللندين يمكن ان يعتبر به مراكز ذات كهربية سالبة كلاهما تنتمي حول مستوي التماثل الجزئي الذي يعرف بذرة كلورين مركزية مع كل من الكلورين المحوري والقمي في تركيب ثلاثي والكربون التي ترتبط به الكلورين المركزي. احد هذه المراكز سالبة الكهربية يتضمن الكلورين القمي الثلاثي ومن الممكن ان يكون في اندماج مع اثنين من الكلورين المحوري سيس وهو الترتيب المشابهة لنواة هكساكلورونوربورنين. المركز سالب الكهربية الثاني يتحقق بواسطة الكلورين المحوري الذي يوجد في الجانب المعاكس للحلقة من ذرتي الكلورين المحوري الاخري. هذا التشابة في موضع مركزي الكهربية السالبة المتماثلين قد يكون مسئول عن فاعلية عالية مشابة وظاهرة المقاومة المرتبطة باللندين والالورين والمركبات من هذه الانواع.



شكل (٤-١٤): النموذج الجزيئي للندين



شكل (٤-١٥): النموذج الجزيئي للندين والديلدرين

- **ميكانيكيات او تقنيات احداث الفعل Mechanisms of Action**

المعلومات المتوفرة عن ميكانيكيات فعل المبيدات الحشرية من مجموعة السيكلودايين الحلقية ناقصة خاصة عن العملية التي فيها تتداخل الوحدة البيولوجية الخاصة مع المركب الكيميائي بما يؤدي لحدوث التاثير السام. من جهة اخري ظهرت العديد من الدراسات المرجعية التي تناولت كيفية احداث الفعل موضحة الاعراض والتغيرات الفسيولوجية في الحيوانات المسممة. من الناحية الاساسية فان فعل المبيدات الحشرية للسيكلودايين وصف بناء علي تاثيراتها المحدثة للتشنجات علي الجهاز

العصبي المركزي ووظائفة. في ذلك الوقت لم يكن معروفا الكثير عن المواضع البيولوجية والبيوكيميائية المرتبطة في احداث الفعل القاتل. هذا النقص في المعلومات عن ميكانيكية الفعل موجود ايضا مع اللندين ومركبات الددت. لقد اجريت محاولات لشرح وتمثيل سلوك بارا-بارا-ددت من منطلق التداخل مع الموضع الحيوي كما حددتة بعض الدراسات. لقد افترض العالم Mullins ان الاغشية العصبية تتكون من جزيئات كبيرة من الليبوبروتين الاسطواني مع مسافات بنيية تمثل ثقوب الغشاء. بناء علي هذا الافتراض وضعت نظرية مفادها ان اللندين والبارا-بارا-ددت تنطبق تماما في ثقوب غشاء العصب مسببة فعل ارتجافي او تشنجي. مشابهات ومشتقات هذه المركبات لم تحقق نفس التطابق التام ومن ثم تظهر مرتبة عالية من الفاعلية. هذه النظرية الافتراضية تبني علي فرضيات غير واقعية تجاهلت الاختلافات في فعل اللندين والبارا-بارا-ددت. من احد الدراسات ما وجد من ان اللندين شيوعا مع الالدرين والديلدرين لا يعمل علي الاعضاء الحسية بينما البارا-بارا-ددت يحدث تغيرات في المسارات الحسية مما يؤدي الي تيارات متضاعفة من النبضات. لقد وجد ان اعراض تسمم الذباب المنزلي تختلف بين اللندين والبارا-بارا-ددت حيث ان الاول ينتج عدم تناسق في حركة الاجنحة بينما المركب الاخير يسبب تغير مستمر في التناسق والذي لا يؤدي الي المنع الفوري للطيران. من جهة اخري ثبت ان اللندين والديلدرين لهما نفس طريقة احداث الفعل فهذين المركبين ذات الفاعلية العالية يشتركان في صفات تركيبية شائعة كما ذكر عند مناقشة الطوبوغرافية الجزيئية. هذا التشابة في التركيب وكيفية احداث الفعل وكذلك المقاومة المشتركة للحشرات ادت الي الاقتراح بان اللندين والديلدرين تعمل علي نفس الموقع البيولوجي. علي اساس تشابههما في التاثير علي الجهاز العصبي المركزي اتفق علي انهما يعملا علي مواقع متشابهة في هذا النظام. حيث ان البارا-بارا-ددت يعمل علي اعضاء الحس فان موقع احداث الفعل الخاص به هو انسجة الجهاز العصبي الطرفي. هذا الاختلاف في موقع احداث الفعل قد يفسر اختلاف سلوك بارا-بارا-ددت عن مركبات من النوع لندين-ديلدرين. هذا التباين

ادي الي الاقتراح بان واحد من هذه المركبات يعمل علي الغشاء العصبي والاخر يعمل علي بعض الانسجة العصبية الاخري. لقد سبق الكلام عن الطوبوغرافية الجزيئية في المركبات وعلاقتها بالنشاط الابادي ضد الحشرات. لقد افترض ان هذه المركبات لها موقعين غنيان بالالكترونات واقترح ان هذين الموقعين يرتبطان بتوافق تام مع النشاط البيولوجي. الارتباط يكون ضعيف مع المركبات التي لها موقع واحد وبالتالي تكون سميتها قليلة مثل ديهيدرو الدرين في المركب (٣٦). التداخل الطبيعي مرتبط بالفعل.

REFERENECES

1. Metealf, r.L., Organic Inscclicides, Imerseienee, New York, 1955, pp. 233-250.
2. Acams, R., ed., Organic Rcoclions, Vol. 4 Wiley, New York, 1948, pp. 1-173.
3. Prill, E.A., J. Am. Chem. Soc., 69, 62 (1947).
4. Riemsehneider, R., and A. Kuhnl, Mitt. Physiol. Chem. Inst. Berlin, Bln, R11, Oct. 1947; Chem. Abstr., 49, 8216 (1955): Monatsh. Chem., S6, 879 (1955).
5. Velsieol Corporation, British Patent 614.931 (Dee. 30, 1948) : S.H. Herzfeld R. E. Lidov, and H. Bluestone, U.S. Patent 2.606.910 (to Velsieol Corp.) (Aug. 12, 1952).
6. Soloway, S.B., Ph. D. Thesis, University of Colorado, 1955.
7. Riemsehneider, R., and B.B. Graviz, Botyu-Kagaku, 25, 123 (1960).
8. Sun, Y.P., J. Econ, Entomol., 43, 45 (1950).
9. Kleiman, M., U.S. Patent 2.655.513 (to Arvey Corp.) (Oct.13,1953).
10. Richter, S.B., Ph. D. Thesis, University of Colorado, 1955.
11. Fields, E.K., J. Am. Chem. Sor., 76, 2709 (1954).
12. Schmerling, L., U.S. Patent 2.881.223 (to Universal Oil Products Co.) (Apr. 7,1959).
13. Meyers, R.K., and H. Rakoft, Ph.D. Theses, Purdue University, 1950; F.T. MeBee, H.Rakoft, and R.K. Meyers, J.Am. chem. Soe., 77, 4427, (1955).
14. Haubein, A.H., U. S. Patent 2.806.813 (to Hereules Powder Co.) (Sept. 17, 1957).
15. Rtemselmeider, R., and H.J. Kotzsch. Monatsh. Chem., 91,41 (1960).
16. Kearns, C.W., C.J. Weinman, and G.C. Decker, J. Eron. Entomol., 42. 127 (1919).

17. Hyman, J., British Patent 618.242 (Feb. 22, 1954).
18. British Patent 714.869 (to Arvey Corp.) (Sept. 1, 1954).
19. Davidow, B., and J.I., Radomski, J. Pharmarol. Erptl. Therap., 107.59.
20. U.S. Dept. Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Communieable Disease Center. Technology Branch, Summary of Investigations No.7, July-December 1954. p.90.
21. Herzfeld, S.H., an M. Kleiman, U.S. Patent 2.583.569 (to Vel-ieol corp.) (Jan. 29, 1952).
22. March, R.B., J. Econ. Entomol., 45. 452 (1952).
23. cristol, S.J., Adran. Chem. Scr., 1, 184 (1950): and private communieation.
24. feichtinger, H., H. Tummes, and s, Puschof, British Patent 794.661 (to Ruhrchemic A. G.) (May 7, 1958).
25. Herzfeld, S.H., and E.P. Ordas, U.S. Patent 2.528.656 (to Velsieol Corp.) (Nov. 7, 1950)
26. Riemschneider, R, and B.B. Graviz, Monatsh. Chem., 91. 22 (1960).
27. Lidov, R.E., H. bluestone, S.B solowzy, and C.W. Kearns, Adran. Chem.. Ser., 1, 175 (1950).
28. Lidov, R. E., U. S. Pater. 2.717.851 (to Shell Development Co.) (Sept. 13, 1955).

CYCLODIENE INSECTICIDES

29. Phillips, D.D., U.S. Patent 3.012.933 (to Shell development Co.) (Dee, 12.1961).
30. Soloway, S.B. U.S. Patent 2.676.131 (to Shell Development Co.) (Apr., 20.1954).
31. Danish, A.A., and R.E. Lidov, U.S. Patent 2.804.420 (to Shell Development Co.) (Aug. 27.1957).
32. Bluestone. H., U.S. Patent 2.676.132 (to Shell Development Co.) Apr. 20, 1954).
33. Glanotti, D., R.L. Meteal f, and R.B. March, Ann. Entomol. Soc. Am., 49, 588 (1956).
34. Bann. J.M. G.C. Decker, and C.J. Weinman, J. Agr. Food Chem., 4.937 (1956).
35. Danish, A.A., M.Silverman, and Y.a. Tajima, J.Am. Chem. Soc., 76, 6144 (1954).
36. Lidov, R.E., U. S. Patent 2.635.979 (to Shell Development Co.) (Apr. 21, 1953).
37. Kuderna, J.G., U.S. Patent 2.802.012 (to Shell Development Co.) (Aug. 6, 1957).

38. Kuderna, J.G., J. W. Sims, J.F. Wikstrom, and S.B. Soloway, J.Am. Chem. Soc., S1.382 (1959).
39. Kuderna, M., U.S. Patent 2.655.514 (to Arvey Corp.) (Oct.,13, 1953).
40. Brarce, N.O., J. Am. Chem. Soc., 77.4157 (1955).
41. British Patent 722.212 (to Ruhrchemie A.G.) (Apr., 10, 1955).
42. Belgian Patent 537.413 (to Farbwerke Hoechst A.G.) (Apr, 6,1955).
43. Lidov, R.E., and H. Bluestone, U.S. Patent 2.714.617 (to Shell Development Co.) (Oct. 2, 1955).
44. Soloway, S.B.A.M.Damiana, J.W. Sims, H. Bluestone, and R.E.Lidov. J.Am. Chem. Soc., 82.5377 (1960).
45. Gilbert, E.E., and S.L. Giolito. U.S. Patent 2.616.925 (to Allied Chemical and Dye Corp.) (Nov. 4.1952).
46. Volodkovic, S.d., N.N. Mel'nikov, A.f. Plate, and M.A. Pryanislnikova, J. Gen, Chem. USSR (Eng. Transl.), 258.3153 (1958).
47. Volodkovich, S.D., N.N. Mel'nikov, A.F.Plate. and M.A. Pryanislnikova, J. Gen. Chem. USSR (Eng. Transl.), 29.2797 (1959).
48. Mel'nikov. N.N., and S.D. Volodkovich, J.Gen. Chem. USSR (Eng. Transl.), 28.3342 (1958).
49. Cristol, S.J. G.D. Brindell, and J.A. Reeder, J. Am. Chem. Soc., 80.635 (1958).
50. Dawson. J.W., and W.J.Croxall, U.S. Patent 2.562.893 (to Rohm and Hass Co.) (Aug. 7, 1951).
51. Me Ghie, J.F., and W.A. Ross, Chem. Ind. (London), 1962, 1980.
52. Busvine, J.R., Nature, 174.738 (1954).
53. Winteringham, F.P.W., and S.E. Lewis, Ann. Ree. Entomol., 4.303 (1959).
54. Brown, A.W.A., Ann Ree. Entomol., 5.301 (1960).
55. Roan, C.C., and T.L. Hopkins, Ann. Ree. Entomol., 6.333 (1961).
56. Mullins, L.J., Science, 122.18 (1955); Molccular Structure and Functional Actirity of Nerce Cells, American Institute of Biologieal Seieuces, 1956, P.123.
57. Beeht, G., Nature, 181.777 (1958).
58. Roeder. K. D., and E.A. Weiant, Ann. Entomol., Soc. Am., 44.372 (1951).
59. Kearns, C.W., Ann. Ree. Entomol., 1.123 (1956).
60. Riemxchneider, R., and V. Wuscherpfenining. Z. Naturforsch. 17b, 585 (1962).

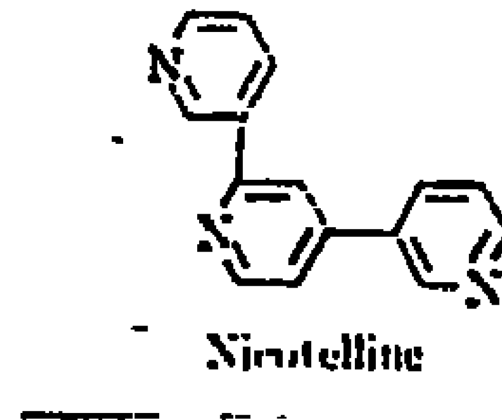
رابعا: اشباه النيكوتين "نيكوتينويدز Nicotinoids" كمبيدات حشرية

تاريخ النيكوتين معروف جيدا وتم وصفة في العديد من المراجع العلمية والكتب. توجد انواع عديدة من الالكالويدز وجميعها ذات صلة وعلاقة بالنيكوتين في التراكيب الكيميائية مثل نورنيكوتين (٢)، نيكوتيدين، نيكوتيدين (٣)، اناباسين (٨)، ن-ميثيل اناباسين (٩)، اناتابين (١١)، ن-ميثيل اناتابين (١٢)، ٣,٢-دابيريديل (ايزونيكوتاين ١٣)، كوتينين (١٤). من بين هذه المركبات ثبت ان النيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين هي اكثرها فاعلية كمبيدات ضد الحشرات. لقد وجدت مشتقات النيكوتين كذلك في دخان الطباق وفي اوراق السيجار المتخمرة وفي النظم الحيوية كنواتج تمثيل وقد تم تجهيز العديد من المشتقات المخلقة. بعض من هذه المركبات موجود في الجدول (٤-٣٨). الاصطلاح "نيكوتينويدز" اقترح بواسطة العالم الياباني الكيميائي البروفيسور IZURU YAMAMOTO (١٩٦٢) يشمل النيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين والمشابهات الضوئية لها ومشتقات تركيب النيكوتين.

جدول (٤-٣٩): التراكيب الكيميائية واسماء بعض النيكوتينويدز

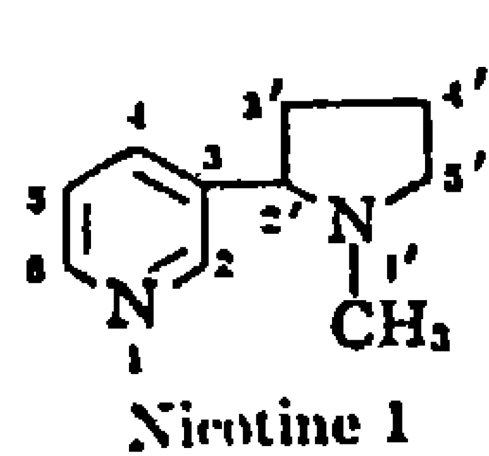
Nicotine 1	Anabaseine 10
Nornicotine 2	Anatabine 11
Nicotyrine 3	N-Methylanatabine 12
Nornicotyrine 4	2,3'-Dipyridyl 13 (Isonicoteine)
Dihydronicotyrine 5	Cotinine 14
Myosmine 6	Desmethylcotinine 15
N-Methylmyosmine 7	6-Hydroxynicotine 16
Anabasine 8	6-Hydroxynornicotine 17
N-Methylanabasine 9	

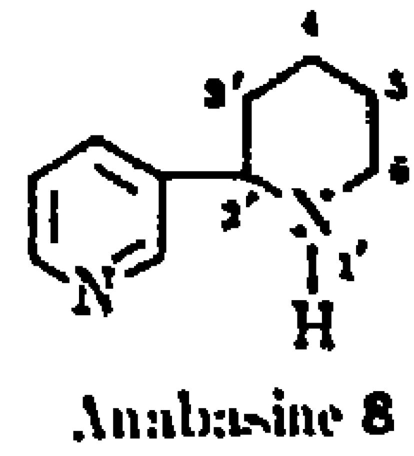
لقد وجدت مركبات نيكوتيللين ، بيبيريدين ، بيروليدين ، ن-ميثيل بيروليدين في الدخان كذلك. وجود نيكوتوان ، نيكوتيمين ، نيكوتاين مشكوك فيه حتي كتابة هذا المقال ولو انه نشر ان دخان السجائر يحتوي علي ٤٠٠٠ مادة كيميائية.


Nicotelline

لقد تناولت اكثر من ٣٠٠٠ مقالة مرجعية عن النيكوتين كمبيد حشري والفعل الابادي للنيكوتينويدز من قبل العديد من العلماء خاصة R.L.Metcalf (١٩٥٥) وفي كتاب التوكسيكولوجي (١٩٥٩) ومن قبل اصدارات وزارة الزراعة الامريكية USDA قبل عام ١٩٣٥. في هذا المقام سوف نركز علي العلاقة بين تركيب النيكوتينويدز والفعل الابادي ضد الحشرات كمدخل لمعرفة كيفية احداث الفعل وتطوير الحصول علي مبيدات حشرية جديدة.

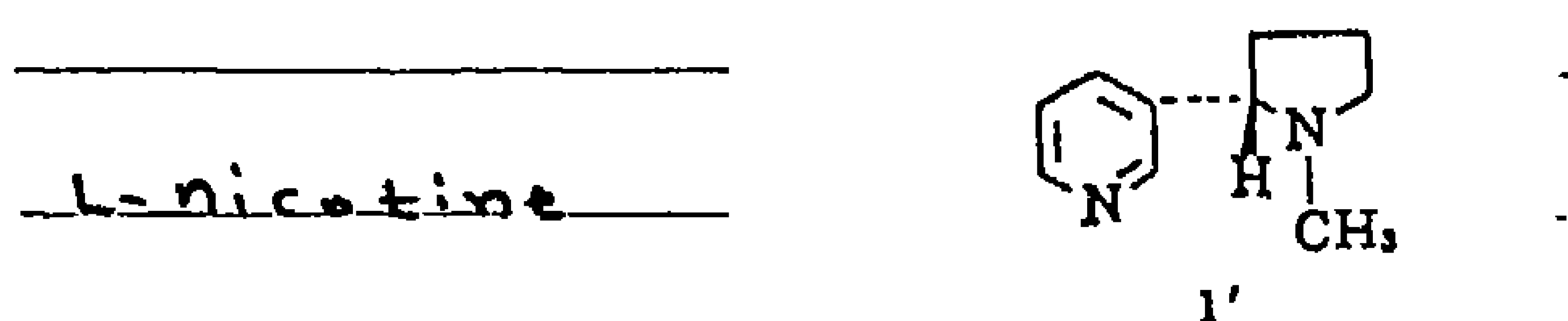
كيمياء النيكوتينويدز: النيكوتين الطبيعي الليفو ١-ميثيل-٢ (٣ بيريديل)-بيروليدين (B-بيريديل- σ -ن-ميثيل بيروليدين ٣-١-ميثيل-٢-بيروليديل ١-بيريدين). نظام الترقيم في هيكل نيكوتينويد موضح للنيكوتين والاناباسين كما يلي:


Nicotine 1

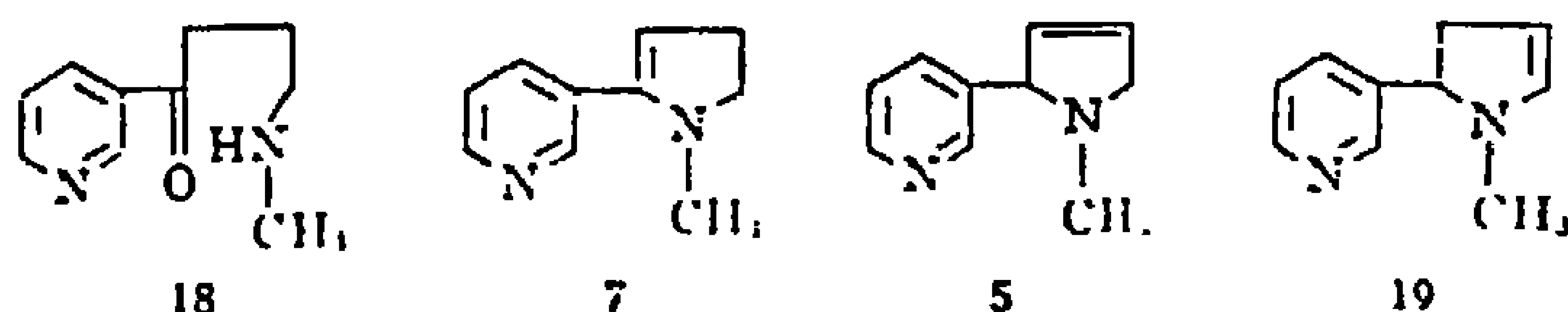

Anabasine 8

مركب L-Nicotine يرتبط بالحمض الاميني L-Proline ولذلك فان التناسق المطلق L-nicotine هو المركب (I) كما في الشكل التالي. قد يطلق الاسم L-nicotine تبعا لنظام الحمض الاميني وقد يطلق عليه (S) تبعا لنظام خان ، انجولد وبريلوج والمرادفات تكون D- او R. ال-نيكوتين يتاكسد بواسطة برمنجنات البوتاسيوم او اكسيد الفضة الي ال-نورنيكوتين مما يوضح ان تناسق ال-نورنيكوتين

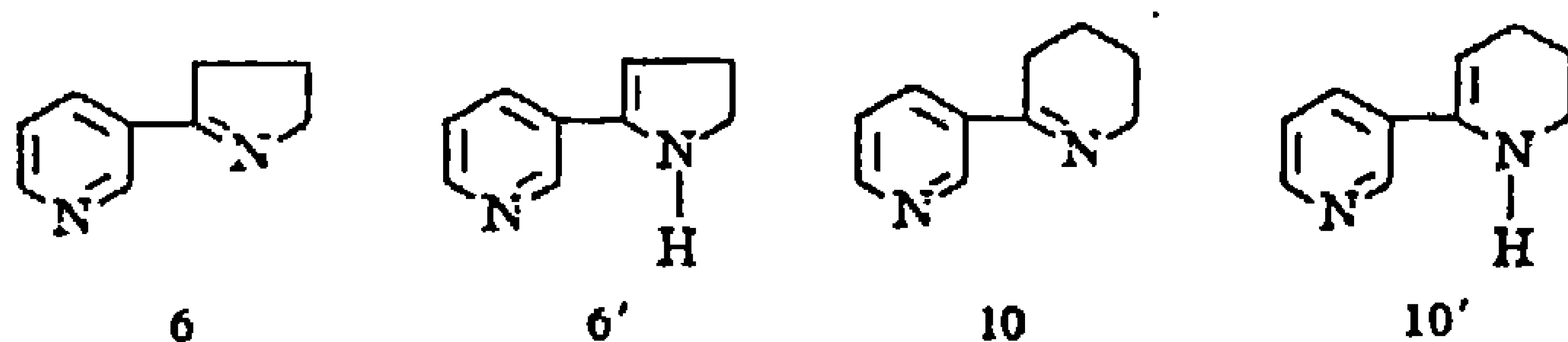
هو نفسه كما في ال–نيكوتين. بالرغم من ان نباتات الطباق تنتج المشابة الضوئي النقي ال– نيكوتين (D^{20}=1690 (σ)) فان القوة الدورانية للنورنيكوتين الطبيعي متباينة وفي العادة تسود الصورة–L (–١٧,٧°، –٣٩,٧°، –٤٥°، –٧٠°م وهكذا) وكانت الصورة –d سائدة في حالة واحدة في الدخان الياباني $D^{24.5}$=+20.16° (σ). النورنيكوتين به زيادة من الصورة –d وتم عزلة من نبات Duboisia Hopwoodii وهو نبات استرالي من العائلة الصليبية. النورنيكوتين–L النقي الضوئي ذات (σ D^{23}=-88.8°). لقد تم تحضير d-nornicotine والتي تحصل عليها من فائض او زيادة d-nornicotine او بالفعل المتكرر والتبلور لمركب dL-nicotine L- او زيادة d-nornicotine او بالفعل المتكرر والتبلور لمركب dL-nicotine L-tartrate. حديثا اعطي الفصل الميكروبي لمركب dL–نيكوتين ٦٠–٨٠% محصول d–نيكوتين. الترتيب والتناسق المطلق لمركب ال–اناباسين لم يحسم حتي ذلك التاريخ.



قبل مناقشة العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية يجب حسم التراكيب الكيميائية لمركبات النيكوتينويدز. يوجد تشويش فيما يتعلق بتراكيب ١–ميثيل–٢–(٣–بيريديل)–بيرولينات. الديهيدرونيكوتيرين ناتج اختزالي للنيكوتيرين (٣) وكان يعتقد انه متطابق identical مع ن–ميثيل ميوسمين (٧) والصورة الحلقة للمركب ٣–بيريديل ٣–ميثيل امينو بروبيل كيتون (اوكسي نيكوتين غير حقيقي او كاذب pseude) (١٨). لقد اتضح اخيرا ان الديهيدرو نيكوتيرين ليس متطابقا مع ن–ميثيل ميوسمين وقد افترض التركيب (١٩) او (٥). التركيب (٥) كان يطلق عليه في بعض الاحيان pietet's nicotine وبعد ذلك وصف كما في التركيب (١٩). الان يعتقد ان النيكوتين ما هو الا خليط في نورنيكوتين وربما معه L-anatabine. لقد تاكد الان ان ديهيدرونيكوتيرين له التركيب (٥).



الميوسمين Myosmine والاناباسين عرفت مرة علي انهما 6 و ١٥ ولكنهما الان ذوي التراكيب 6 و ١٥ علي التوالي. لقد تم تخليق النيكوتين بواسطة العديد من البحاث مثل A.Pietet (١٨٩٨)، E.spath (١٩٢٨)، L.C.Craig (١٩٣٣)، S.Sugazawa (١٩٥٤)، R.Lukes (١٩٦١)، H.Hellmann (١٩٦٢). لم ترقي أي من هذه الطرق الي المستوي الصناعي فيما عدا محاولة تصنيع زيت دايبريديل وكانت المادة الفعالة هي نيونيكوتين وقد اتضح اخيرا انه الصورة للراسيمية للاناباسين وكان محصول الناتج صغير غير اقتصادي الانتاج.



☒ ملامح التركيب المرتبطة بالفعل الابادي علي الحشرات:

لقد اجريت العديد من البحوث عن الفعل الابادي علي الحشرات للنيكوتينويدز وارتباطها وعلاقتها بالتركيب الكيميائي بواسطة علماء كثيرون خاصة C.H. ichardson ومعاونوه. لم يظهر أي من المركبات المخلقة المرتبطة بالنيكوتين من حيث التركيب سمية عالية كما هو الحال مع النيكوتين. فقط ثبت ان المركبات التي توجد طبيعيا وهي نيكوتين (١) ، نورنيكوتين (٢) ، اناباسين (٨) ومشتقاتها الراسيمية المخلقة والديهيدرونيكوتيرين (٥) والتي اشتقت من النيكوتين ذات سمية عالية. هذه النتائج اكدت بوضوح مفهوم البحاث Tattersfield and Gimingham (١٩٢٧) من ان جزيئات النيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين مسئولة كلية عن السمية العالية. في هذا المقام فان ارتباط حلقة البيروليدين والبيريدين الي الوضع B بيتا لحلقة البيريدين

ووجود ذرة كربون غير متماثلة تعتبر ذات اهمية وتاثير خاص في تحقيق النشاط والفاعلية والسمية.

لقد ظهرت قليل جدا من الدراسات المرجعية عن تخليق مشتقات المبيدات الحشرية من النيكوتين. في عام (١٩٦٢) اجريت محاولات لتحليل العلاقة بين التركيب والفعل البيولوجي للنيكوتينويدز بواسطة Yamamoto ومعاونوه. لقد افترض البحاث ان النيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين وغيرها من المركبات القريبة التركيب تؤثر علي نفس موقع المستقبل receptor. للحصول علي رؤية عن ميكانيكية الفعل وطبيعة المستقبل يجب مناقشة العلاقة بين التركيب والفاعلية عند هذا الموقع ولكن المشكلة تكمن في عدم توفير طريقة او تكنيك تمكن من تقدير النشاط والفاعلية مباشرة. لذلك اخذ هذا الفريق البحثي القيمة التقريبية للفعل الابادي علي الحشرات كدليل للفاعلية علي الموقع المستهدف لكي يحصلوا علي ملامح التراكيب الضرورية التي تؤثر علي الفاعلية مع طريق الاستخدام المختبرة ولو ان النشاط الابادي يختلف من حشرة لحشرة اخري. السمية اقل من حوالي العشر (١/١٠) عن تلك الخاصة بسمية النيكوتين عرفت علي انها سمية منخفضة "Low toxicity". الملامح الضرورية للتركيب ثم تحليلها علي النحو التالي:

١- النشاط الابادي

علي الحشرات وغيرها فان الانشطة الحيوية للنيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين قورنت من عدة اتجاهات (جدول ٤-٣٩). من الواضح وجود بعض الاختلافات في السمية حيث وجد ان هذه المركبات الثلاثة تفوق في السمية النيكوتينويدز الاخري والمركبات المرتبطة بها. لذلك فان وجود او غياب مجموعة N-methyl علي حلقة البيروليدين والاختلاف في الحلقة الخماسية او السداسية عند الوضع -٣ لحلقة البيريدين تؤكد ان ليس له دور مؤثر في السمية والفاعلية.

جدول (٤-٤٠): السمية النسبية للنيكوتين والنورنيكوتين والاناباسين

المرجع Refs.	السمية النسبية Relative toxicity, arbitrary standard	الكائنات المختبرة
14 17 38	Anabasine sulfate > nicotine sulfate (5:1) Nornicotine > nicotine (2:1) Anabasine > nicotine (10:1)	Insectsالحشرات Aphis rumicis
7	Nicotine > anabasine (2.6:1)	Culex pipiens (larvae)
44	Nicotine > anabasine, nornicotine	Carpocapsa pomonella
3	Nicotine > anabasine, nornicotine	Oncopeltus fascialus
3	Nicotine = anabasine = nornicotine	Tetranychus telarius Phlyclaenia rubigalis
3	Anabasine > nicotine, nornicotine	Brevicoryne brassicae Macrosiphum pisi Nasturtium aphid Paratetranychus citri
15	Anabasine > nornicotine > nicotine (1.45:1.14:1)	Mammals الثدييات Guinea (se)
15,21	Nicotine = nornicotine	Rat (se)

٢- النيكوتين والنورنيكويتن

يتكون من حلقة بيريدين وبيروليدين اما الاناباسين به حلقة بيريدين وبيبريدين. الاجزاء الفردية للحلقة مثل البيريدين والبيروليدين والبيبريدين والمركبات المشابهة في التركيب مثل البيكولين واللوتيرين والكينولين والايزوكينولين والبيرول كلها ذات سمية منخفضة جدا (جدول ٤-٤٠). يبدو ان وجود حلقتان ضروري لاحداث السمية.

جدول (٤-٤١): السمية النسبية لنظم الحلقة البسيطة (L-nicotine=1.00)

Compounds	Insects	
	Aphis Rumics (53)	Tribolium confusum
Pyridine	1/125	1/1130
Pyrrolidine	1/20	1/36
n-methylpyrrolidine		1/310
Piperidine	1/25	
Pyrrole	< 1/250	
A-picoline	< 1/65	
Lutidine	1/25	
Quinoline	1/10	
Isoquinoline	1/15	

٣- بالنظر لشق ٣- بيريديل في جزئ النيكوتين عند ادخال الاحلالات الكيل او فينيل في الوضع -٢ لحلقة البيروليدين بدلا من البيريديل حدث نقص كبير في السمية علي حشرة المن (جدول ٤-٤١). هذا يوضح ان حلقة البيريدين في جزئ نيكوتينويد يلعب دورا مؤثرا في السمية. اظهر البيروليدينات الاحلالية في الوضع -٢ اقل فاعلية ضد الحشرات عن النيكوتين ولكن السمية النسبية تزيد عن النيكوتين (١)، النورنيكوتين (٢)، ديهيدرونيكوتيرين (٥)، ٥-ميثيل نورنيكوتين (٢٠). المركب dl-N-methyl- anabasine (٩) فقط هو الاقل سمية ولكن مازال اكثر سمية من النيكوتينويدز التي فيها روابط اخري مثل ٢,٢-بيريديل بيريدين (٢١)، ٣,٢-بيريديل (٢٢)، ٣,٣-بيريديل بيريدين (٢٣)، ٤,٤-بيريديل بيريديل (٢٤)، dL-a-نونيكوتين (٢٥)، dL-a-نيكوتين (٢٦). السؤال الان: لماذا تكون الرابطة ٣-٢ ضرورية لاحداث السمية العالية؟ كما نوقش قبلا فان نتروجين البيروليديل او البيريديل للنيكوتينويدز تلعب دورا هاما في النسبة. لقد لوحظ ان المسافة الدنيا بين نتروجين البيريديل والبيروليديل او نتروجين البيريديل للنيكوتينويدز ذات الرابطة ٣-٢ حسبت وقدرت بحوال ٤,٢ انجستروم. في مواضع الارتباط الاخري تختلف المسافات بشكل كبير عن القيمة ٤,٢ انجستروم. هذا يمكن فهمه اذا كان الترتيب الكيميائي الفراغي المطلوب للشقين الهامين البيريدين والبيروليديل او نتروجين البيبيديل ضروري لاحداث الفعل علي المستقبل.

٤- لقد درس **Smith** ومعاونوه (١٩٣٠) سمية مختلف الدابيريديل والدابيريديلات ووجد ان جميعها ذات سمية منخفضة كما في الجدول (٤-٤٢). السمية الواطية

للدايبيريديلات قد ترجع الي نقص حلقة البيريدين. في الدايبيريدلات بخلاف ٢,٣-دابيريدل (= ٣,٢ دايبيريدل (١٣)) فان المسافة غير المناسبة بين ذرتي نتروجين قد تكون السبب في خفض السمية. حقيقة ان ٢,٣-دايبيريديل ، ٣-٢,٣-دايبيريديل (٢٧) ذات سمية منخفضة ولو ان لها هياكل متشابهة لتلك الموجودة في ٢,٣-بيريدل ببريدين (٨) مما دعي الي الاقتراح باهمية قاعدية كل من النتروجين.

٥- النيكوتيرين (٣) ، الكوتينين (١٤) ، الميوسمين (٦) ، نورنيكوتيرين (٤)

جدول (٤-٤٢): السمية النسبية للبيروليدينات في الاحلال -٢ والمركبات المرتبطة بها (1=L.nicotine).

Compound	Toxicity السمية
• n-methylpyrrolidines, substituent on 2 position.	Aphis rumicis (10), spray
p-chlorophenyl-	1/11
p-methoxyphenyl-	1/20
phenyl-	1/33
p-hydroxyphenyl-	< 1/25
n-butyl-	1/45
n-propyl-	1/95
ethyl-	< 1/125
methyl-	< 1/178
hydrogen- (n-methylpyrrolidine)	< 1/100
3-pyridyl- (l-nicotine)	1.00
pyrrolidines, substituent on 2-position	thermobia domestica (26), spray
mesityl-	1/3.6
cyclohexyl- (l-form)	1/3.7
(dl-form)	1/5.4
thienyl-	1 / 4.5
phenyl (l-form)	1 / 4.9
(dl-form)	1/7.4
(d-form)	1 / 4.9
n-butyl-	1/7.1
pyrrolines, substituent on 2-position mesityl-	1/3.1
cyclohexyl-	1 / 4
thienyl-	1/5.1
phenyl-	1/5.1
n-butyl-	1/5

جدول (٤-٤٣): السمية النسبية للبيريديل بيروليدينـــات والبيريديـــل ببريدينـــات (1=L.nicotine)

Compound	Toxicity	Insect*	Compound	Toxicity	Insect*
8	l 10 dl >1/5	a a	21	1/100	a
1	l 1 d 1/5 dl 1/2	a-d a a	22	1/50	a
2	l 2 d 1 dl [illegible]	a a a	23	1/50	a
5	2 6 >1	b c	24	1/1000	a
20	[illegible]	b	25	1/31	a
9	dl 1/20 l 1/48	a d	26	1/31	a

*Insect: (a) *Aphis rumicis*, spray (38,47). (b) *Musca domestica*, film contact (60). (c) *Rhopalosiphum prunifoliae*, spray (60). (d) *Culex pipiens*; larvae (7).

-ميثيل ميوسميد (٢٨) ، ٢,٣-دايبيريديل (١٣) ، انا باسين (١٠) ذات هياكل متشابهة لتلك الموجودة في النيكوتين والاناباسين ومنها المتطلبات الضرورية ٢و٣و٤ ولكنها ذات سمية منخفضة. هذه المركبات بها عدم تشبع حَلقات في البيروليدين والببريدين بينما الديهيدرونيكوتيرين (٥) وبالرغم من عدم التشبع الا ان له سمية عالية جدا. هذه العلاقة موجودة في الشكل (٤-٢٨) حيث لوحظ ان المركبات ٣ ، ٦ ، ٤ ، ٢٨ ، ١٣ ، ١٠ ذات سمية منخفضة وتحتوي بالاضافة علي حلقة البيريدين الحلقة العطرية غير المتجانسة الحلقة N- (بيريدين ، بيرول) او الحلقة المهدرجة جزئيا التي فيها رابطة C=N (Δ٢-بيبريدين ، Δ2-بيرولين) والكوتينين (١٤) وفيه نتروجين الاميد حيث النتروجين ذات قاعدية منخفضة. لقد اتضح ان حلقة الببريدين والبيروليدين

و Δ3 – بيرولين في تركيب المركبات ذات السمية العالية يجب ان تكون عالية القاعدية. لفحص هذه الفرضية تم تقدير Pka للبيريديل نتروجين (Pka2) ونتروجين الشق الاخر (Pka1) كمعيار لمعرفة القاعدية. الناتج مع بيانات السمية تحصل عليها بواسطة بحاث كثيرين وهي موجودة في جدول (٤–٤٣) والشكل (٤–٣٩).

جدول (٤–٤٤): السمية النسبية الدايبريدلات والدايبيبريلات علي المن (1=L-nicotine)

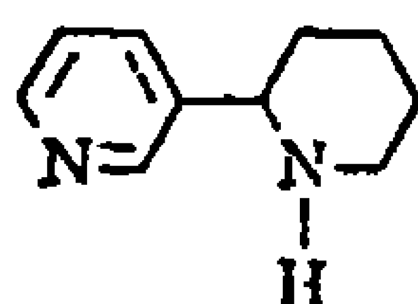
Compound	Toxicity	Compound	Toxicity
2,2-Dipyridyl	1/100	2,2-Dipiperidyl	1/100
3,2-Dipyridyl 13 (2,3-)	1/100	3,2-Dipiperidyl 27(2,3-)	< 1/100
3,3-Dipyridyl	< 1/1000	3,-Dipiperidyl	1/100
3,4-Dipyridyl	1/300	3,4-Dipiperidyl	> 1/10[b]
4,4-Dipyridyl	1/750	4,4-Dipiperidyl	1/2100

[a] Figures are taken from Metcalf, p. 5. (31).

[b] Conc.,

Compound	g./100 ml.	% Killed
Nicotine	0.01	99
	0.001	67
3,4-Dipiperidyl	0.1	99
	0.01	83

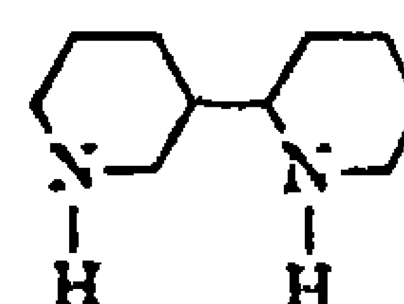
[a] Relative toxicity to *Aphis rumicis* (*l*-nicotine = 1.00).



8
l 10
d > 1/6

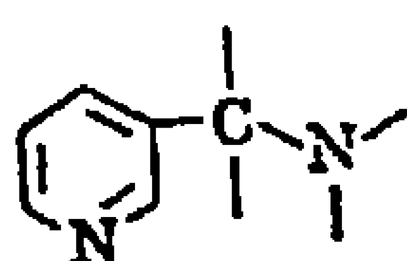


13
1/100



27
< 1/100

لقد ثبت ان النيكوتينويدز ذات نتروجين عالي القاعدية (Pka1) يساوي ٧,٤-٩ وهي عالية السمية علي الحشرات بينما النتروجين ذات القاعدية القليلة (Pka1 اقل من ٥,٦) ذات سمية منخفضة. لقد لوحظ ان الاناباسين ١٠ والذي له Pka1 متوسطة(٦,٧) ذات سمية متوسطة. تلخيصا لملامح التركيب التي ذكرت اعلاه اقترح Yamamoto ومعاونوه (١٩٦٣) ان الشق الضروري المسئول عن السمية العالية للنيكوتينويدز علي النحو التالي:

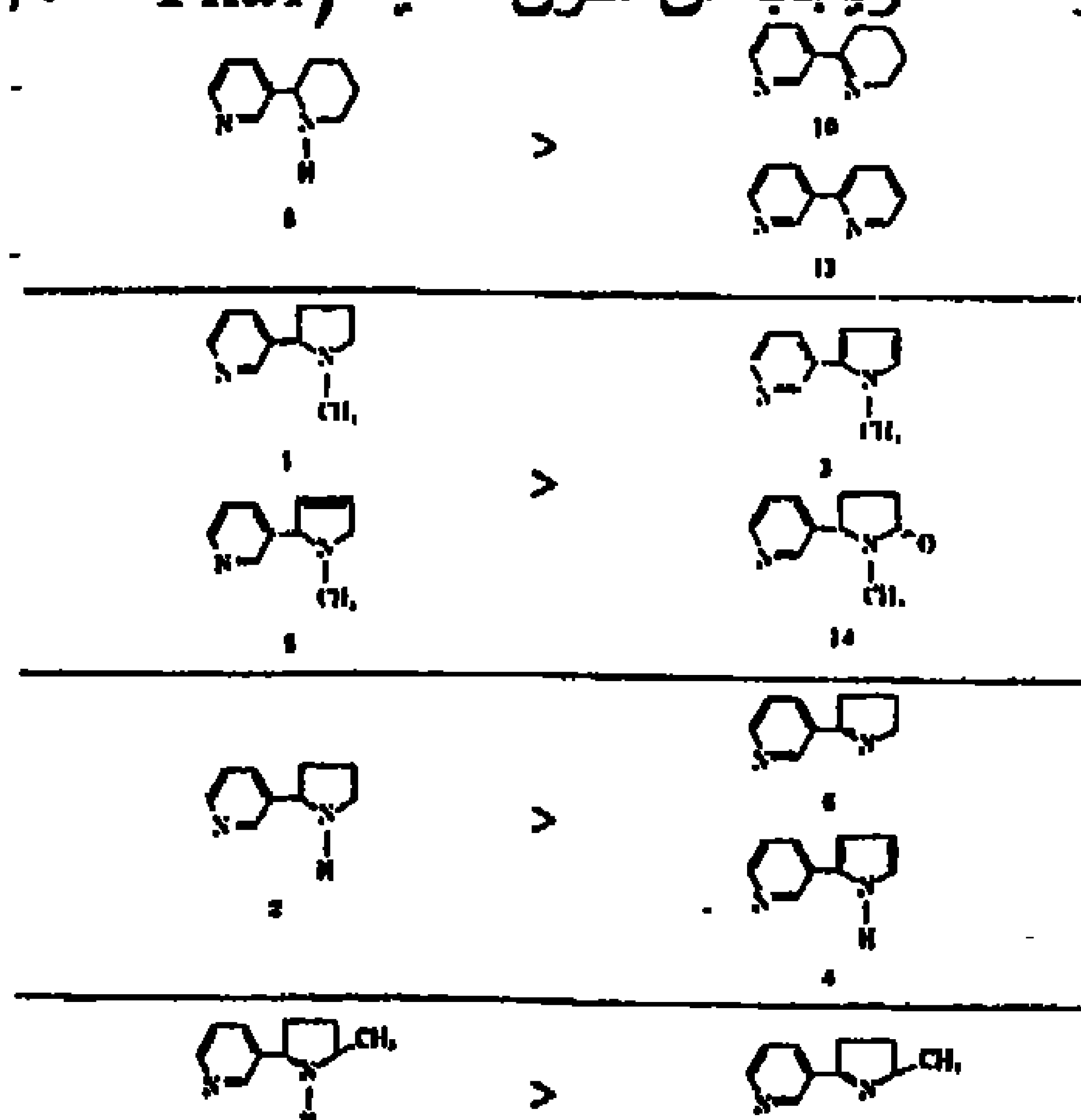


وفيها يجب ان يكون النتروجين في السلسلة الجانبية ذات قاعدة عالية. الاقتراب المذكور اعلاه يشمل ويتضمن:

أ- حلقة البيريدين هامة وضرورية.

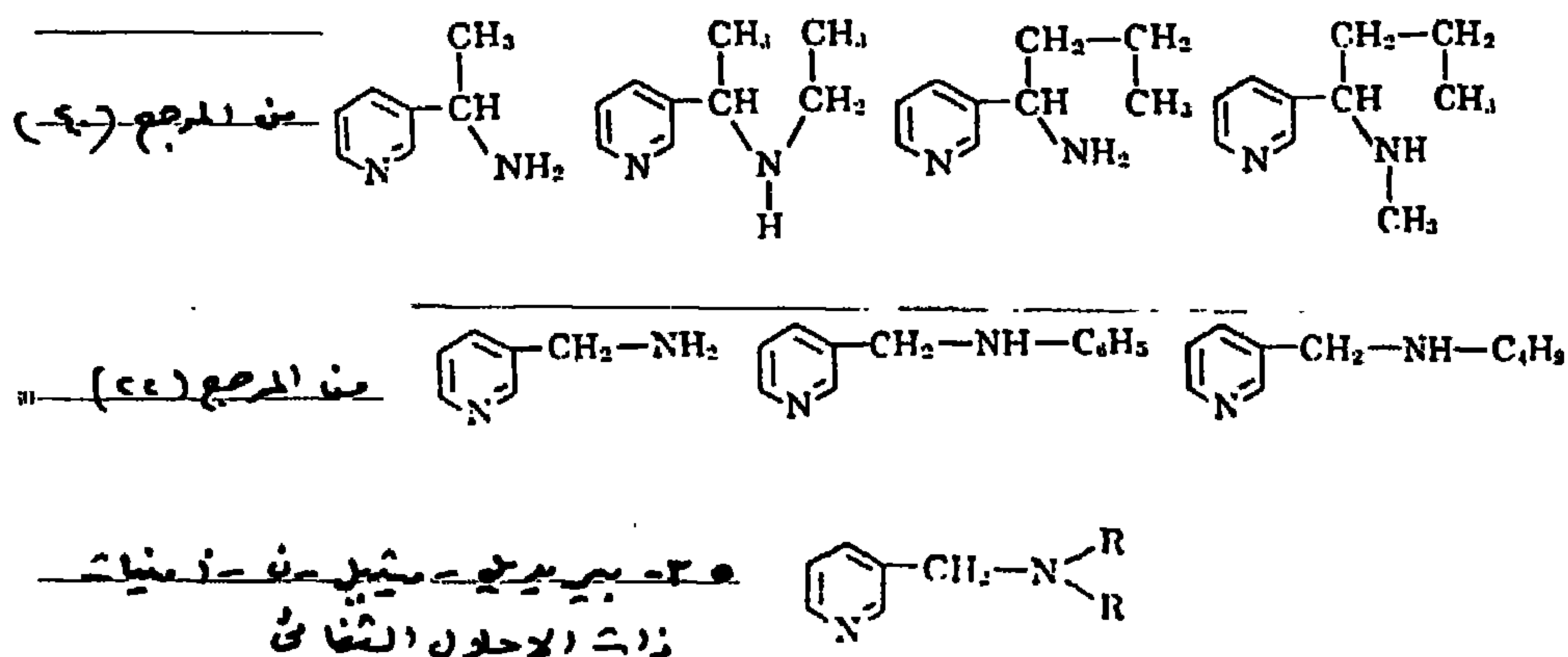
ب- نتروجين الامينو في السلسلة الجانبية يجب ان تنفصل من حلقة البيريدين بمسافة معلومة.

ت- قاعدية نتروجين الامينو هامة ويجب ان تكون عالية (Pka1 = ٧,٤-٩).



شكل (٤-١٦): مقارنة بين سمية النيكوتينويدز المرتبطة ٢,٣. التفاصيل موجودة في جداول (٤-٤٤).

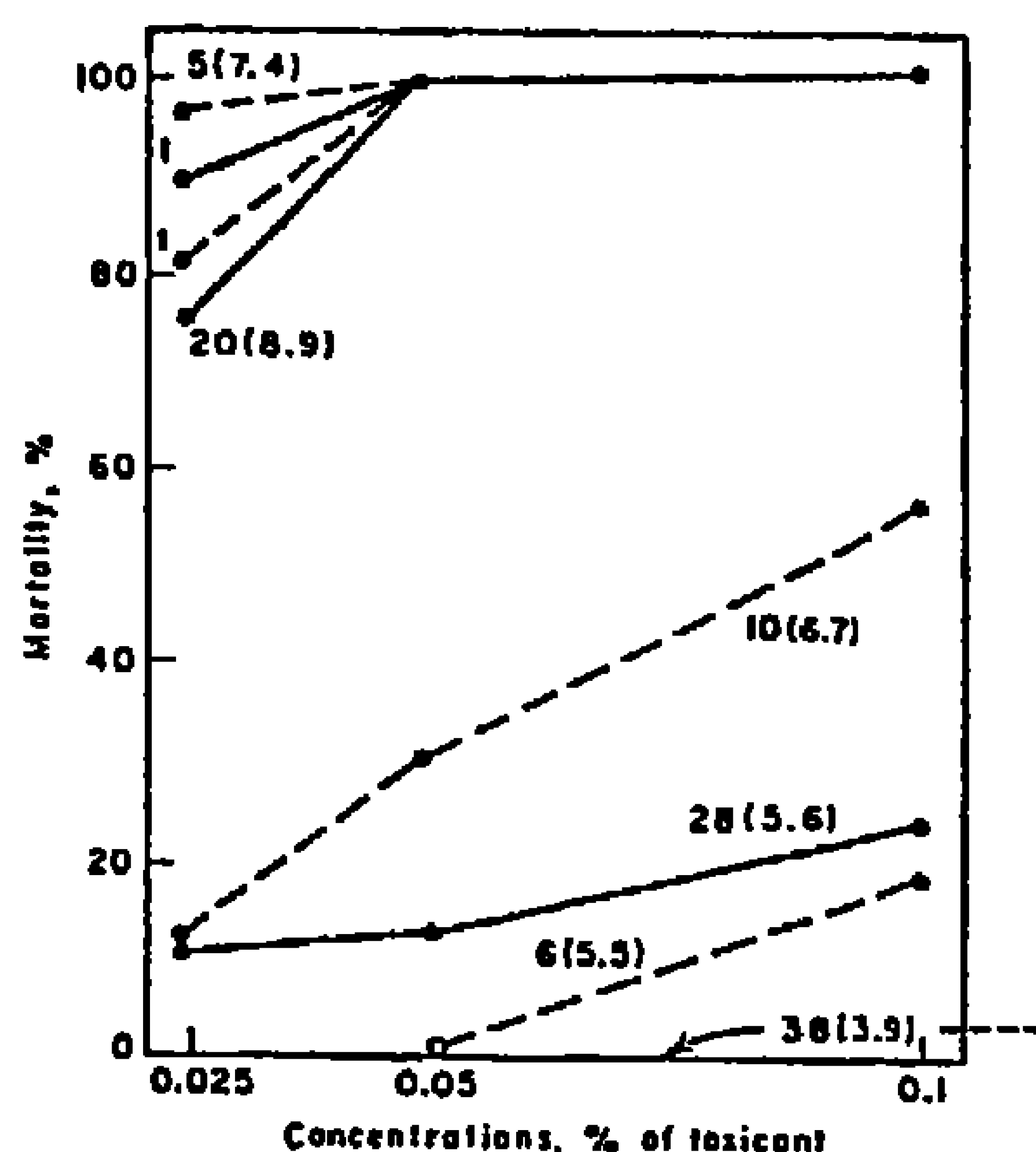
الشق الضروري الموضح اعلاه يعتبر مطلب مسبق ولكنة بنفسة فقط غير كافي لتحقيق السمية. الامينات الموضحة ادناه وهي مزودة في الشق الضروري اظهرت سمية منخفضة ضد المن (المرجع ٤٠) والذباب المنزلي (المرجع ٢٢). لقد ساد الاعتقاد احيانا ان هذه البيانات توضح ضرورة الهيكل الشامل لحلقة البيروليدين والببريدين في ترتيب النيكوتينويدز والان اتضح ان بعض ٣-بيريديل ميثيل -ن- امينات ثنائية الاحلال من النوع الموضح في الشكل ذات سمية تماثل سمية النيكوتين ضد الذباب المنزلي. حلقة البيروليدين الحلقية يمكن احلالها بواسطة مجموعة امين اليفاتية وسوف تناقش هذه الجزئية فيما بعد. مركب ٦-ميثيل نورنيكوتين (٤-١٧) المزود بالشق الضروري اوضح نقص في السمية. هذا يماثل الحالة التي تم فيها ادخال مجموعة ميثيل في الوضع σ الفا للنيكوتيناميد والاوكسين غير المتجانس او ٨-هيدروكسي كينولين والتي ادت الي خفض او اختفاء النشاط البيولوجي لهذه المركبات. خلاصة القول ان النيكوتينويدز ذات السمية العالية لها ضروري حيث وبينما ان كل النيكوتينويدز التي لا تحتوي علي الشق الضروري عديمة او ذات سمية قليلة.



جدول (٤-٤٥): السمية النسبية وقاعدية النيكوتينويدز

Compound	Basicity pK_{a2}'	Basicity pK_{a1}'	% Ionized form at pH 7	Relative toxicity	Insect*
2	3.3	9.0	99.0	2 (f)	a
22	3.4	8.9	98.8	0.91 1	
8	3.1	8.7	95.0	10 (f)	a
1	3.1	7.9	88.5	1.00 (f)	a–e
5	2.9	7.1	71.5	2.62 1.27 3 >1	b c d e
10	2.8	6.7	33.4	0.32 0.61	b c
28	2.5	5.0	3.8	0.1 0.47	b c
6	2.8	3.5	3.1	0.03 0.27 0.16	b c d
3	2.2	4.7	0.5	0.05 <0.1 0.1	a b d
14	2.7	4.5	0.1	0.1	
38	2.5	3.0	0.01	0.01	
12				0.01	a
4				0.1	d

* Insect: (a) *Aphis rumicis*, spray [see, Metcalf, p. 5 (31)]. (b) *Musca domestica*, film contact (60). (c) *Periplaneta americana*, topical (60). (d) *Oncopeltus fasciatus*, injection, [see Metcalf, p. 6 (31)]. (e) *Rhopalosiphum prunifoliae*, spray (60).



شكل (٤-١٧): السمية علي **R.pseudobrassica** (-) و **R.prunifoline** (---) من الرش. الارقام بين الاقواس توضح قيم Pk_{a1}.

☒ كيفية احداث الفعل Mode of action

أ- النفاذية في جسم الحشرة: Penetration

السمية الاكبر للنيكوتين الحر فوق كبريتات النيكوتين قد فسرت من خلال التطاير الاكبر للنيكوتين الحر. لقد اوضح الباحثان رينشاردسون وشيبارد من خلال دراسة ارتباط الحموضة PH بسمية النيكوتين علي يرقات بعوض الكيوليكس ببنيز والحشرات الكاملة للصرصور الامريكي انه في محلول تكون القاعدة الحرة اكثر سمية في الصورة الايونية. في الصرصور تاكد زيادة سرعة تخلل القاعدة الحرة عن الايون كما زادت سمية النيكوتين مع زيادة الحموضة حيث انه عند حموضة ٢ او ٢,٨ وحيث يكون التاين قريب من الاكتمال اظهر النيكوتين بعض السمية علي كلا الحشرات. (جدول ٤-٤٥). لقد اوضح الباحثان Ellisor and Richardson ان النيكوتين كقاعدة حرة وفي الصورة الايونية متساوية في السمية عندما تحقن في الصرصور الامريكي. من الناحية النظرية فان تاين القاعدة يقدر بواسطة قيمة Pka للقاعدة ودرجة حموضة الوسط كما في المعادلة التالية:

$$\% \text{ ionized} = 100 / (1 + \text{antilog}(pH - pK_a))$$

حيث ان قيمة Pka' للنيكوتين تساوي ٧,٩ علي درجة ٢٥° م فان نسبة ٨٨,٩% منه تتاين علي درجة حموضة PH=٧. نسبة النيكوتين الحر الي الصورة المتاينة في سائل جسم الحشرة يجب ان يكون نفسة عندما يدخل أي منهما في الجسم. لقد اتضح كذلك ان الاناباسين في الصورة القاعدية الحرة ينفذ من كيوتيكل الحشرة اسرع من كبريتات الاناباسين وان الاناباسين الحر كان ذات سمية تساوي ضعف سمية الكبريتات لحشرة المن. لذلك فان السمية العالية للنيكوتين الحر او الاناباسين ترجع الي النفاذية خلال الكيوتيكل او التطاير الكبير ولكن لا يمكن اثبات هذه الحقائق وتقدير أي الصور مسئولة عن السمية الاصلية.

جدول (٤-٤٦): دخول النيكوتين في الصرصور الامريكي*

درجة حموضة المحلول PH	تاين النيكوتين %	النيكوتين الممتص مللجم/جم من وزن الجسم	التاثير علي الحشرات
٩,٣	٤	٠,٤٥	تقريبا ميتة
٦,٤	٩٦	٠,٢٨	٦٠% طبيعية
٢,٨	٩٩,٩	٠,٢٤	٨٣% طبيعية

* الغمر في محلول ٠,٠٥ مولر لمدة ١٦ دقيقة علي درجة ٢٥°م. ممنوع تناول المحلول.

النفاذية في مكان احداث الفعل:

مكان احداث فعل النيكوتين والاناباسين درس بواسطة العديد من البحاث. النيكوتين سم يؤثر علي العقد العصبية ganglionic poison ومن ثم فهو يتميز بالفعل علي العقد العصبية في الجهاز العصبي المركزي للحشرة حيث ثبت كذلك ان التاثير علي المحاور العصبية axonic effect للنيكوتين غير متخصص. التاثير الاساسي لنيكوتين في الصرصور الامريكي من النوع التوصيل الانتقالي خلال الوصلات العصبية trans synaptic conduction والتي تهيئ بداية ثم تسد بعد ذلك. الاناباسين يهيئ ويسد النقل خلال نقط الالتقاء العصبية. كولين استريز الحشرات لا يتاثر

بالنيكوتين. هناك ادلة كافية تشير الي ان الايون ينفذ ببطئ شديد في العقد العصبية واعصاب الحشرات ومن ثم يتوقع ان السموم الايونية ذات تاثير اقل كثيرا علي الجهاز العصبي في الحشرات عن اقرانها من المشتقات غير الايونية. لقد اجريت محاولات بواسطة الباحث O'Brien (١٩٦٠) لاستغلال فرضية حاجز نفاذ الايونات في الحشرات للتنبؤ بسمية المركبات المتأينة. لقد تم الاستنتاج بان: اذا كان المركب السمي العصبي ذات فاعلية داخلية متطابقة في الحشرات والثدييات واذا كانت الحشرات وليست الثدييات فيها موقع حيوي محمي كلية من الايونات الكبيرة فانة حينئذ يكون كل المركبات المتأينة فعالة في الثدييات ولكن الجزء غير المتأين فقط هو الفعال في الحشرات. مع القاعدة فان الجزء غير المتأين (F) يشتق من معادلة هندرسون التي تنص علي :

$$PH = PKA + LOG_{10} (u /i).$$

حيث u تمثل التركيز المولر للصورة غير الايونية و i هي الصورة الايونية. لذلك فان:

$$F = u / (u + i) = 1 / (1 + antilog (pH - pKa))$$

في الثدييات يكون المركب كلة كوحدة مسئول عن الفاعلية ولكن في الحشرات فان الجزء (F) فقط هو الفعال. لذلك فان نسبة السمية المتنبأ بها تساوي:

الجرعة النصفية القاتلة LD50 علي الحشرات / LD50 علي الثدييات = 1 / F

رجوعا الي النيكوتين فانه عند درجة حموضة (٧) فان حوالي ٧,٣% توجد في الصورة الايونية (F = ٠,٠٧٣). في بعض الحالات كان هناك اتفاق قريب جدا بين القيمة التي تنبأ بها والقيمة الملاحظة (جدول ٤-٤٦). لقد ادي ذلك الي الاقتراح بان النيكوتين ينفذ في الموقع المستهدف كقاعدة حرة. هذا قد يكون مسئولا عن السمية المنخفضة نسبيا للنيكوتين علي معظم الحشرات بالمقارنة مع المبيدات الاخري الملامسة وكذلك لاحداث السمية العالية علي حشرات المن والتي يكون فيها الحاجز الايوني منخفضة.

جدول (٤-٤٧): نسبة سمية مبيد النيكوتين*

الحشرة	نسبة السمية الملاحظة•
الذباب المنزلي	٢٥
الصراصير	٢٨
بقة حشيشة اللبن	٧,٣
بقة الكوسة	٢٥

* نسبة السمية المتنبأ بها 1/F = ١٤ (Pka = ٨,١).

• LD50 علي الحشرة عن طريق الحقن بعد ٢٤ ساعة/LD50 علي الجرذان بالحقن البريتوني.

☒ ميكانيكيات الفعل Mechanism of Action:

بعد دخول موقع الفعل نتساءل كيف يؤثر النيكوتين علي نشاط العصب؟ في الوقت انذاك لم يكن هناك شئ معروف عن التغيرات الطبيعية الكيميائية التي تحفز في غشاء العصب وبعد ذلك وضعت العديد من الفرضيات نذكر منها باختصار الفرضيات التالية:

١- النشاط الضوئي والسمية **optical activity and toxicity** الصورة (L) للنيكوتين وضعت علي انها اكثر سمية من الصورة d في العديد من الاصدارات المرجعية والكتب. لقد كان ذلك حقيقيا مع المن A. rumicis بينما في حالات اخري كانت الصورة (L) تساوي الصورة (d) او كانت (d) متفرقة بشكل كبير عن الصورة (L) من حيث التاثيرات السامة للنيكوتينويدز (جدول ٤-٤٧). لم تكن هناك اختلافات معنوية بين نشاط d و L نورنيكوتين علي ضغط الدم والتنفس والعقد العصبية والقلب في القطط بينما كانت هناك اختلافات طفيفة في تجهيزات العضلة والعضل - العصبي. لقد اظهر المشابهين الضوئين للنيكوتين في الغالب نفس السمية علي الذباب المنزلي (جدول ٤-٤٨). من ناحية التركيب الكيميائي كان كلا الصور L و d -نورنيكوتين

لهما نفس المسافة بين ذرتي النتروجين ومن الطبيعي ان يفترض ان كلا المشابهين الضوئيين يتصرفا بنفس الطريقة عند مكان الفعل.

جدول (٤-٤٨): السمية النسبية للصور L و d -نيكوتين والنورنيكوتين.

المركب	المن بطريقة الرش	الفئران• تحت الجلد	خنازير غينيا* تحت الجلد
نيكوتين - L	١,٠	١	١
نيكوتين - d	٠,٢	١	١
نيكوتين -dL	٠,٥		
نورنيكوتين - L	٢	١	١,٢
d-	١,٤	٤	٣,٢
dL -	١		

• LD50 = ٢٣,٥ مللجم / كجم

* LD50= ٣٢ مللجم / كجم

جدول (٤-٤٩): سمية - L و - d نيكوتين علي الذباب المنزلي

المركب•	%صرع بعد % Knockdown		
	٦,٥ ساعة	١٦ ساعة	٢٤ ساعة
- L نيكوتين	٣٨,٣	٣٦,٧	٣٦,٧
- d نيكوتين	٤٠,٠	٤٠,٠	٣٨,٣

• عن طريق الحقن بجرعة ٣٠ ميكرو جرام لكل انثي ذباب منزلي

٢- **لقد درس كريج وريتشارنسون (١٩٣٣)** العلاقة بين السمية علي المن A.rumicis لبعض مركبات ن-ميثيل بيروليدينات الاحلالية وثوابت التاين لهذه القواعد. لقد وجد ارتباط بين السمية وثابت التاين. لقد تناقصت السمية كلما زادت قيم

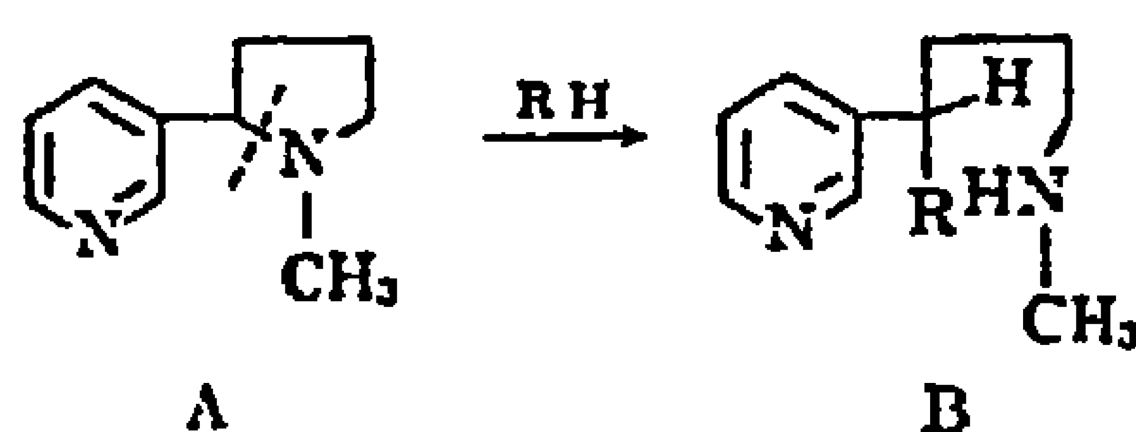
Pka وقد كان النيكوتين اقل القواعد في هذه السلاسل وكان اكثرها سمية (الجدول ٤-٤٩). نسبيا وجد ان القاعدة المنخفضة نسبيا لنتروجين البيروليدين في النيكوتين يتسبب بواسطة مجموعة البيريديل الجاذبة للالكترون. لقد اقترح هذان الباحثان ان الاحلال علي الموضع -٢ لشق البيروليدين قد يغير من تفاعلية الجزئ مما يحدث تغير في القاعدة في نفس اللحظة. هذه العلاقة لم تثبت مع الحشرات الاخري مما ادي الي الاعتقاد بان سمية هذه البيروليدينات منخفضة للغاية بالمقارنة بالنيكوتينويدز.

جدول (٤-٥٠): علاقة قاعدية ن-ميثيل بيروليدينات الاحلال -٢ وسميتها علي المن

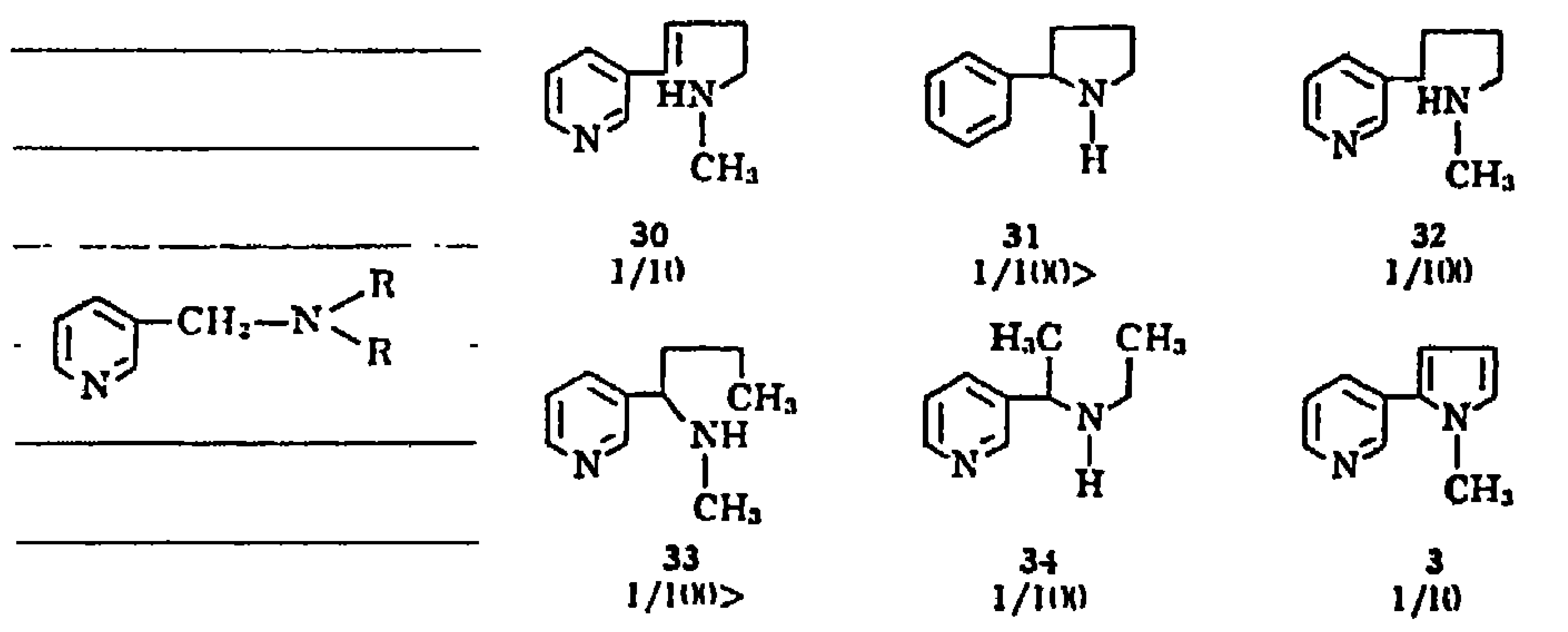
Compoundالمركب	Ionization constant ثابت التاين	Approxi-mate pKa value	Relative toxicity
R=3-pyridyl-(l-nicotine)	$9X10^{-7}$	7.9	1.00
p-chlorophenyl-	$5X10^{-6}$	8.7	1/11
p-methoxyphenyl-	$8X10^{-6}$	8.9	1/20
Phenyl-	$6X10^{-6}$	8.8	1/33
n-butyl	$6X10^{-5}$	9.8	1/45
n-propyl-	$6X10^{-5}$	9.8	1/95
Ethyl-	$6X10^{-5}$	9.8	<1/125
Methyl-	$6X10^{-5}$	9.8	< 1/178
H-(n-methylpyrrolidine)	$1.5X10^{-4}$	10.2	< 1/100

٣- لقد درس Sexton (١٩٥٠) وبحث في أي جزء من جزئ النيكوتين قد يكون مسئولا عن الدمج مع مكونات الخلية ويؤخذ في الاعتبار مع بعض تفاعلات النيكوتين. من الناحية الكيميائية يسهل كسر جزئ النيكوتين عند الرابطة C(2)-N بواسطة الايدروجينية او الاختزال او الاسيلة ويبدو ان هذه تمثل معظم نقاط تفاعل جزئ النيكوتين. لقد حاول سيكستون تفسير سمية النيكوتينويدز من خلال توقع التفاعل مع

مكونات الخلية RH. تبعا لهذه الفرضية يمكن تفسير سمية الميتانيكوتين (٣٠) عن طريق اضافة RH الي الرابطة الزوجية الاوليفينية لاعطاء النوع (B). السمية المنخفضة لمركب ٢-فينيل بيروليدين (٣١)



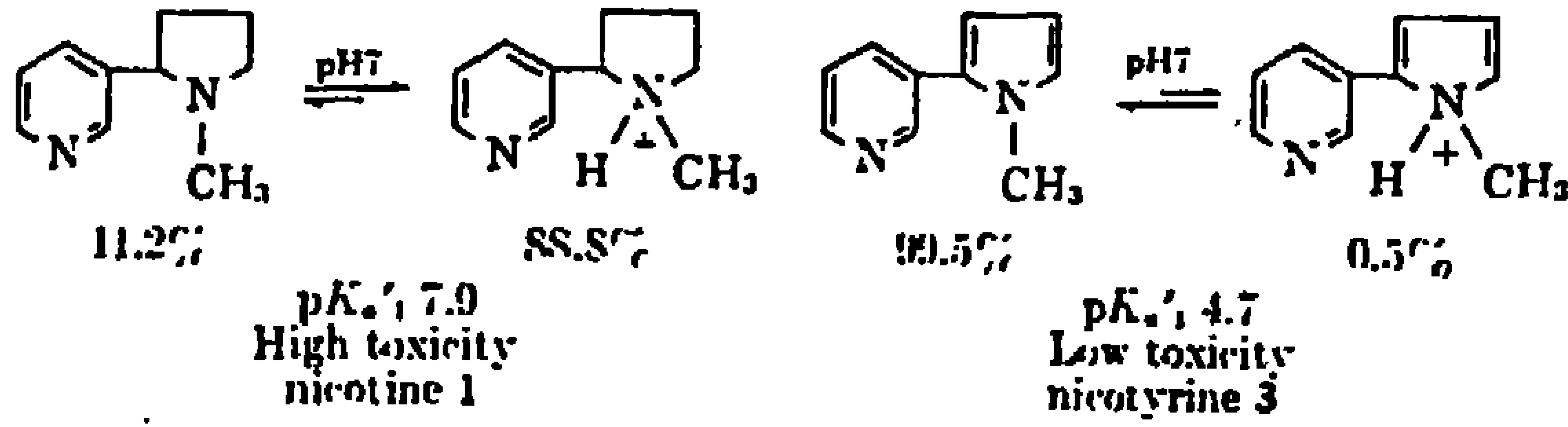
والديهيدروميتانيكوتين (٣٢) يمكن تفسيرها بسبب نقص التفاعل هذه بينما يمكن ارجاع سمية المركبات ٣٣ ، ٣٤ الي تكوين قناة تختلف بشكل واضح عن النوع (B). حيث ان الوضع النيكوتيرين (٣) يصعب تقيمية وقد تكون هذه الفرصة غير مقنعة بسبب ان العديد من الامينات ٣-بيريدل ميثايل – ن ثنائي الاحلال من النوع الموضح ذات سمية عالية.

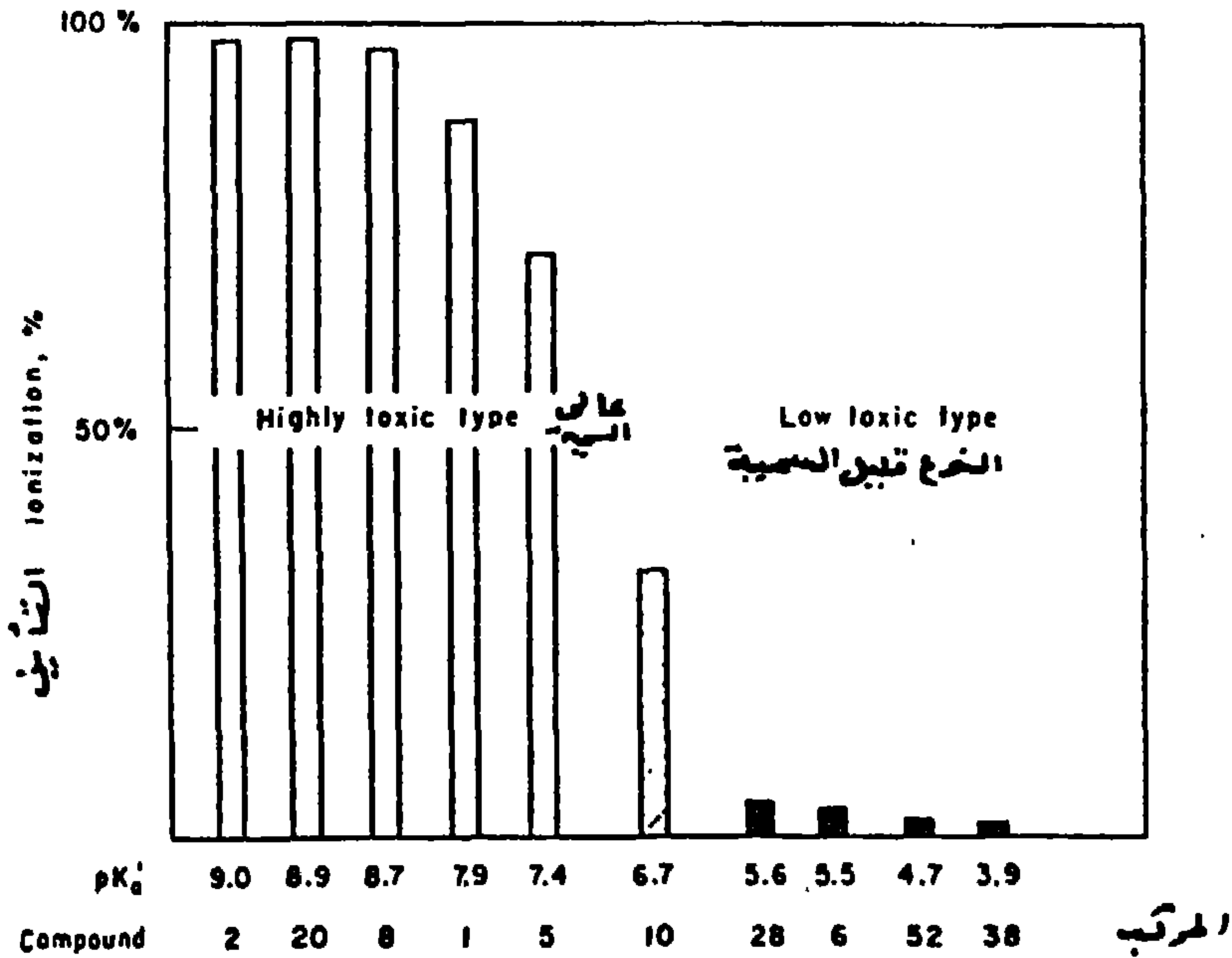


النسب توضح السمية النسبية علي المن (1-L-nicotine).

٤- لقد قام **Yamamoto** واخرون (١٩٦٢) بفحص الدور الهام للقاعدية العالية في النيكوتينويدز في تحقيق السمية العالية. النيكوتين ذات سمية عالية وقاعدية ويتاين ٨٨,٩% عند درجة حموضة (٧) بينما يتاين ٠,٥% فقط من مركب نيكوتيرين (٣) وهذا بسبب قلة القاعدة ومن ثم قلة السمية. لقد لوحظ انه مع درجة الحموضة

الفسيولوجية حوالي ٧ فان النيكوتينويدز ذات السمية العالية قدرت من قيم Pka الخاصة بها أي توجد في صورة الكاتيون الاحادي (تتاين عند نتروجين البيروليدين والبيبريدين) بينما المركبات قليلة السمية غالبا تكون في صورة قواعد حرة كما هو واضح في الشكل (٤-١٨). من العلاقة بين السمية العالية والنسبة المئوية العالية للصورة الايونية تم افتراض ان الصورة الايونية لا تساهم في السمية.



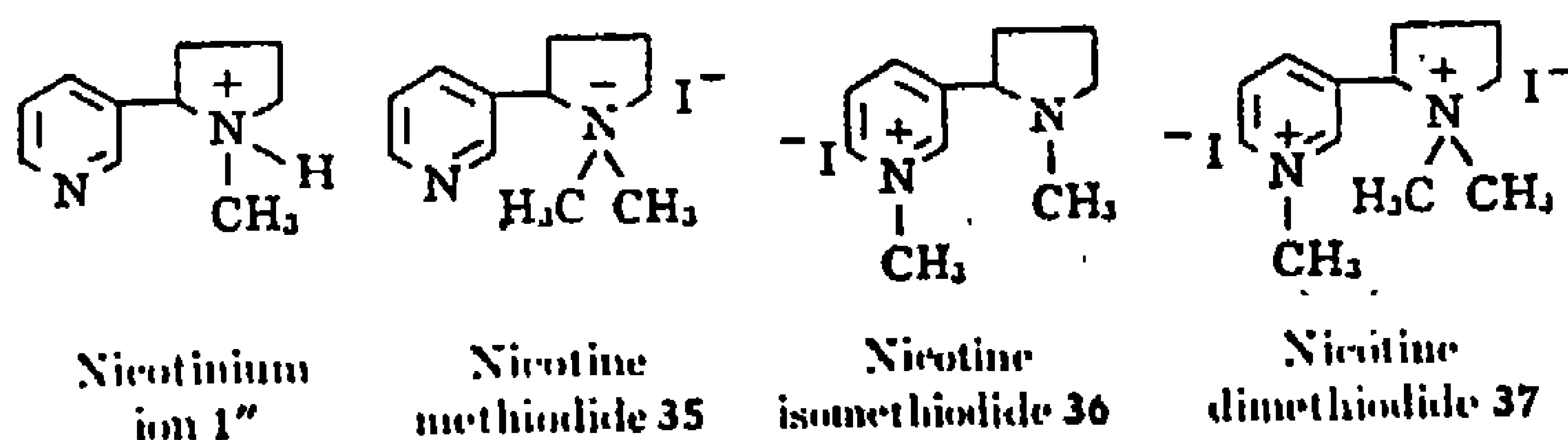


شكل(٤-١٨): النسبة المئوية للصورة الايونية للنيكوتينودز علي درجة الحموضة(٧)

تفسيرات العالم O'Brien عن نفاذية النيكوتين في موقع احداث الفعل يبدو انها تصلح للتطبيق مع النيكوتينويدز الاخري التي تحتوي علي الشق الضروري كما ذكر

سابقا. لقد لوحظ ان النيكوتينويدز ذات قيمة Pka ٧,٤-٩,٠ ذات سمية عالية حيث يبدو انها فقيرة المرور خلال حاجز الايون (وكذلك الكيوتيكل الخارجي) بينما المركبات ذات Pka اقل من ٥,٨ ذات سمية منخفضة ومن ثم تستطيع ان تمر بحرية وسهولة خلال الحاجز هذا يوضح ان النيكوتينويدز يعمل في الصورة الايونية (مونوكاتيون) عند موقع المستقبل. لقد برزت بعض الانتقادات عن هذا الافتراض نذكرها فيما يلي:

أ- الجهاز العصبي المركزي:في الحشرات يبدو انه يتمتع بحماية كبيرة من المركبات الايونية ومن ثم فان الفعل الابادي ضد الحشرات للنيكوتين ميثوايوديد لا يمكن ان يتوقع انه سيكون عاليا. في الحقيقة فان السمية المنخفضة للنيكوتين ميثوايوديد (٢٥) والايزو ميثوايوديد (٣٦) والدايمثيوايوديد (٣٧) تاكدت عن طريق الحقن (جـــــدول ٤-٥١).



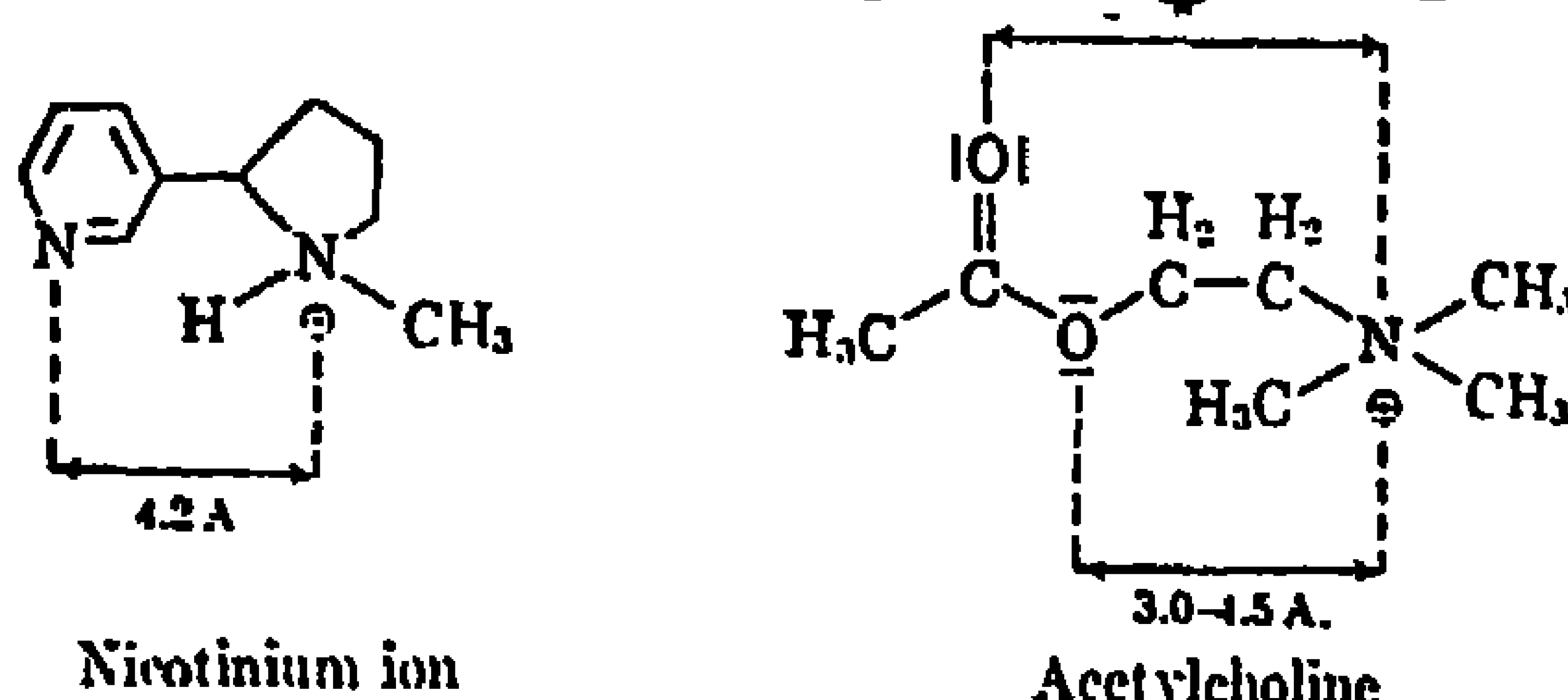
في الثديات وبالرغم من ان العقد العصبية والوصلات العصبية العضلية غير محمية ضد هجوم المركبات الايونية الا أن Barlow (١٩٥٥) اشار ان النيكوتين ميثيوايوديد (٣٥) الذي يملك راس كاتيونية عند نتروجين البيروليدين كما في حالة ايون النيكوتينيوم (1'') ذات او لها نفس التاثير علي ضغط الدم كنيكوتين.

جدول (٤-٥١): سمية نيكوتين ميثيوايوديدات ضد الباب المنزلي.

Compound[a]	Mortality after 24 hr., %
Nicotine 1	100
Nicotine methiodide 35	0
Nicotine isomethiodide 36	0
Nicotine dimethiodide 37	0

[a] Injection, 40 µg. / female fly (Musca domestica).

ب- تاثير الاسيتايل كولين علي الوصلات العصبية العضلية والعقد العصبية في الثدييات عرف في البداية مع النيكوتين وقد افترض ان المركبان تهاجم نفس موقع المستقبل. لقد خلص البحاث الي ان كثافة الالكترون عند الكربونيل و/او الاكسجين الاثير وكذلك المسافة بين الاكسجين والنتروجين الرباعي تعتبر عوامل هامة في تحديد النشاط المشابة للنيكوتين لمشتقات الاسيتايل كولين. بالاضافة الي ذلك وجد ان الصورة الايونية للنيكوتين تماثل وتشابة في ابعاد التركيب الاسيتايل كولين.



Nicotinium ion Acetylcholine

جـ- لقد درس **Hamilton** (١٩٦٣) تاثيرات درجة الحموضة PH علي فعالية النيكوتين علي تجهيزات الثدييات. لقد استنتج الباحث ان ايون النيكوتينيوم وليس الصورة الحرة للقاعدة مسئول عن ايقاف النشاط في الجرذان بينما تنشط فاعلية مستقيم الضفدعة.

د- يعمل الاسيتايل كولين علي ربط نفسه بانزيم الاسيتايل كولين استريز وكذلك موقع المستقبل علي غشاء العصب. لقد اوضح ويلسون وبرجمان (١٩٥٢ و ١٩٥٠) وجود موقع انيوني في الانزيم. هذا الموقع يحمل شحنة سالبة ويجذب النتروجين الرباعي للاسيتايل كولين ومن ثم يزيد من القابلية المتخصصة للانزيم للوسيط الكيميائي. لقد استنتج ان النيكوتين يؤثر فقط علي غشاء العصب بدون ايه تاثيرات علي الكولين استريز. مع التركيزات العالية (حوالي ١٠$^{-٢}$مولر) فانه بالرغم من ان الامينات الرباعية عالية القاعدية بما فيها النيكوتين والديهيدرونيكوتيرين و ٣-بيريديل ميثيل -ن-دايثيل امين اظهرت تثبيط تنافسي للكولين استريز من راس الذبابة المنزلية الا ان المركبات ذات القاعدية المنخفضة مثل الكوتينين والنيكوتيرين اظهرت تثبيط قليل فقط. التوافق بين السمية علي الحشرات والقاعدية (التاين %) وتثبيط الانزيم يمكن تفسيرة جيدا عن طريق ان القمة الكاتيونية للنيكوتينويد تنجذب للمستقبل المحتوي علي الموقع الانيوني.

خلاصة القول انه بناء علي المناقشة اعلاه اتفق علي ان الشق الضروري في النيكوتينويدز لاحداث الفعل يتكون من ثلاثة اجزاء: النتروجين عالي القاعدية ، والذي يحفز في جسم الحشرة وتثبت الجزئ علي الموقع الانيوني للمستقبل ، ذرة الكربون والتي ترتب حلقة البيريدين والنتروجين في موقع محدد ، حلقة البيريدين التي تؤثر بشكل غير معزوف علي غشاء العصب.

دور العلاقة بين التركيب والفاعلية في تصميم الحصول علي مبيدات حشرية جديدة

من النقاط الهامة التي تم الوصول اليها علي المعلومات التي ذكرت قبلا ان تركيب النيكوتين قد يختزل الي تركيب اقل تعقيدا مع الحفاظ علي السمية. بعض المركبات البسيطة تم تجهيزها لاختبار هذه الفرضية بواسطة الباحث كانت هذا المقال Kamimura ومعاونوه (١٩٦٣). لقد خلص البحاث الي ان المتطلبات الضرورية التي يجب ان تؤخذ في الاعتبار عند تصميم الجزيئات السامة قبل التخليق هي:

١. وجود حلقة بيريدين.

٢. نتروجين عالي القاعدية عند المسافة المطلوبة من نتروجين البيريديل (٤,٢ انجستروم) وهذا لا يجب ان يكون رباعي.

٣. عدم وجود استبدالات (σ) علي حلقة البيريدين. ـــ ٤. سهولة التخليق.

بناء علي هذه المتطلبات تم تجهيز بعض مركبات البيريديل ميثيل امينات والنتائج مدونة في الجدول (٤-٥١). لقد اظهرت المركبات ٣٩ ، ٤٠ ، ٤١ ، ٤٢ ، ٤٣ ، ٤٤ ، ٤٥ ، ٤٦ ، ٤٧ سمية مقارنة بالنيكوتين ضد الذباب المنزلي. المركب ٣-بيريديل ميثيل امينات ذات سمية عالية لانه يحتوي علي نتروجين الامينو عالي القاعدية حيث ان ما يزيد عن ٩٠% من كل الجزيئات تكون بروتونات عند درجة حموضة (٧) بينما المركب ن-(٣-بيريديل ميثيل)-مورفولين (٤٨) ذات نتروجين قليل القاعدية حيث ان ٩% فقط تكون بروتونات علي درجة حموضة (٧) حيث ان اظهرت سمية قليلة كما في الجدول (٤-٥٢). المسافة بين نتروجين. البيريديل والامينو يرتبط كذلك بعامل السمية والتي يبدو انها غير كافية في ٤-بيريديل ميثيل-ن-داي ايثيل امين(٥٢). ميتانيكوتين (٣٠) ، ديهيدروميتانيكوتين (٣٢) والتي اظهرت سمية منخفضة. بالتبادل

فان السمية الواطية للميتانيكوتين وديهيدروميتا نيكوتين قد تساهم في وجود الامين الثاني. الامينات الاولي والثانية ٣-بيريديل ميثيل امين (٤٩) ، ٣-بيريديل ميثيل-ن ايثيل امين (٥٠) و ٣-بيريديل ميثيل-ن- n-بيوتيل امين (٥١) جميعها تملك الشق الضروري ولكن سميتها منخفضة. الانشطة البيولوجية للمركبات ٣-بيريديل ميثيل امينات درست بواسطة بارلو ، اردتمان ومعاونوهم. لقد وجد بارلو وهاميلتون ان المركب ٣-(٣-بيريديل ميثيل)-بيروليدين (٤٦) ذات فاعلية تقارب النيكوتين علي عضلة مستقيم الضفدعة وعلي ضغط الدم في الجرذان. مركبات تراي ميثيل-(٣-بيريديل ميثيل)-امونيوم اظهرت فاعلية عشرة امثال او يزيد عن سمية النيكوتين. لقد كشف الباحث Erdtman ومعاونوه (١٩٦٣) دراسة الفاعلية البيولوجية لمشتقات النيكوتين علي الصائم في الارانب وعضلة خنازير غينيا واثني عشر الضفدعة وضغط الدم في القطط. لقد اكتشف البحاث نشاط صيدلاني جيد مع ن-(٣-بيريديل ميثيل) بيروليدين (٤٦) و... مازال اقل فاعلية عن النيكوتين.

جدول (٤-٥٢): السمية النسبية للبيريديل ميثيل امينات علي الذباب المنزلي (L-1=L Nicotine) بطريقة الفيلم الملامس.

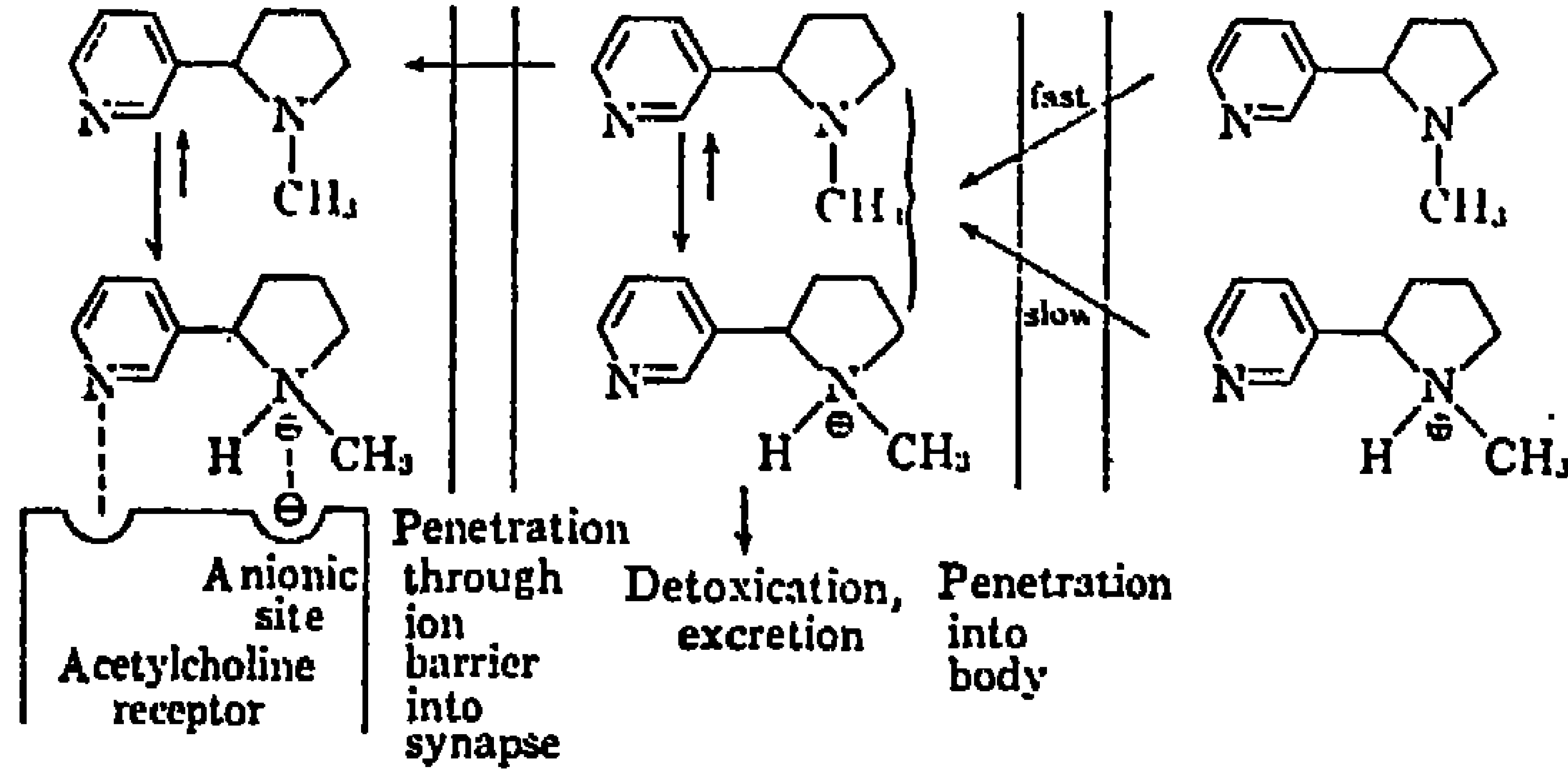
Compound	Toxicity	Compound	Toxicity
3-Py–$CH_2-N(CH_3)_2$ (39)	1.1	3-Py–CH_2–N(piperidine) (47)	[illegible]
3-Py–$CH_2-N(C_2H_5)_2$ (40)	[illegible]	3-Py–CH–N(morpholine) (48)	0.1
3-Py–$CH_2-N(C_3H_7(n))_2$ (41)	2.2	3-Py–CH–NH (49)	[illegible]
3-Py–$CH_2-N(C_3H_7(i))_2$ (42)	[illegible]	3-Py–CH–NH–C_2H_5 (50)	[illegible]
3-Py–$CH_2-N(C_4H_9(n))_2$ (43)	[illegible]	3-Py–CH_2–NH–C_4H_9 (51)	[illegible]
3-Py–$CH_2-N(CH_2CH=CH_2)_2$ (44)	2.7	3-Py–pyrrolidine–N–CH_3 ([illegible])	[illegible]
3-Py–CH_2–N(ring) ([illegible])	[illegible]	3-Py–piperidine–N–CH_3 ([illegible])	<0.25
3-Py–CH_2–N(ring) ([illegible])	[illegible]	4-Py–$CH_2-N(C_2H_5)_2$ ([illegible])	[illegible]

جدول (٤-٥٣): السمية النسبية وقاعدية البيريديل ميثيل امينات علي الذباب المنزلي بطريقة الفيلم الملامس.

Compound المركب	Basicity, pKa’	%ionized at Ph7 التاين القاعدية	السمية النسبية Relative toxicity
	7.9	88.9	1.00
	8.0	90.0	1.1
	8.36	96.0	2.0
	8.4	96.2	0.9
	9.0	9.1	0.1>

توضح هذه النتائج انه داخل جزئ النيكوتين او الاناباسين فان حلقة البيروليدين او البيريدين ككل يبدو غير ذات تاثير كبير. لاستكمال المناقشة فان العلاقة بين التركيب والفاعلية تكون ضرورية لفحص اكثر من فرضية. لقد استعرض العالم Barlow المتطلبات التركيبية في مشتقات الاسيتايل كولين لاحداث النشاط والفاعلية المشابة لما يحدثة النيكوتين في الثدييات واستنتج ان وجود القمة الكاتيونية ذات الحجم المناسب والشحنة الموجبة الجزيئية في الوضع الذي يقابل ما هو موجود مع اكسجين الاثير في الاسيتايل كولين. احلال الفينيل ايثير للكولين والذي بواسطة Hay (١٩٥٢) تحتوي هذه المجاميع وبعض منها اكثر نشاطا وفاعلية بشكل كبير عن الاسيتايل كولين. من جهة اخري فان اوضاع الالفا والجاما في حلقة البيريدين في جزيئات للنيكوتينويدز و٣-ببريديل ميثيل اميني تحتوي علي شحنة موجبة علي اوضاع بعيده عن النتروجين المقابل لوضع اكسجين الايثير في الفينيل ايثير (الشكل ٤-٣٢). لقد ادي ذلك الي تحفيز الباحث في فحص الفينوكسي ايثيل اميني التي تحتوي علي مجموعة الامينو الرباعية بدلا من مجموعة الامونيوم الرباعية في فينيل ايثير الكولين. العديد من المركبات المخلقة اظهرت سمية عالية من النيكوتين علي الذباب المنزلي عند المعاملة بطريقة الفيلم الملامس بينما المركب ثيموكسي ايثيل-ن-داي ايثيل امين (٥٣) الذي اظهر تفوق ملحوظ حوالي عشرة امثال سمية النيكوتين. المتطلبات التركيبية لاحداث

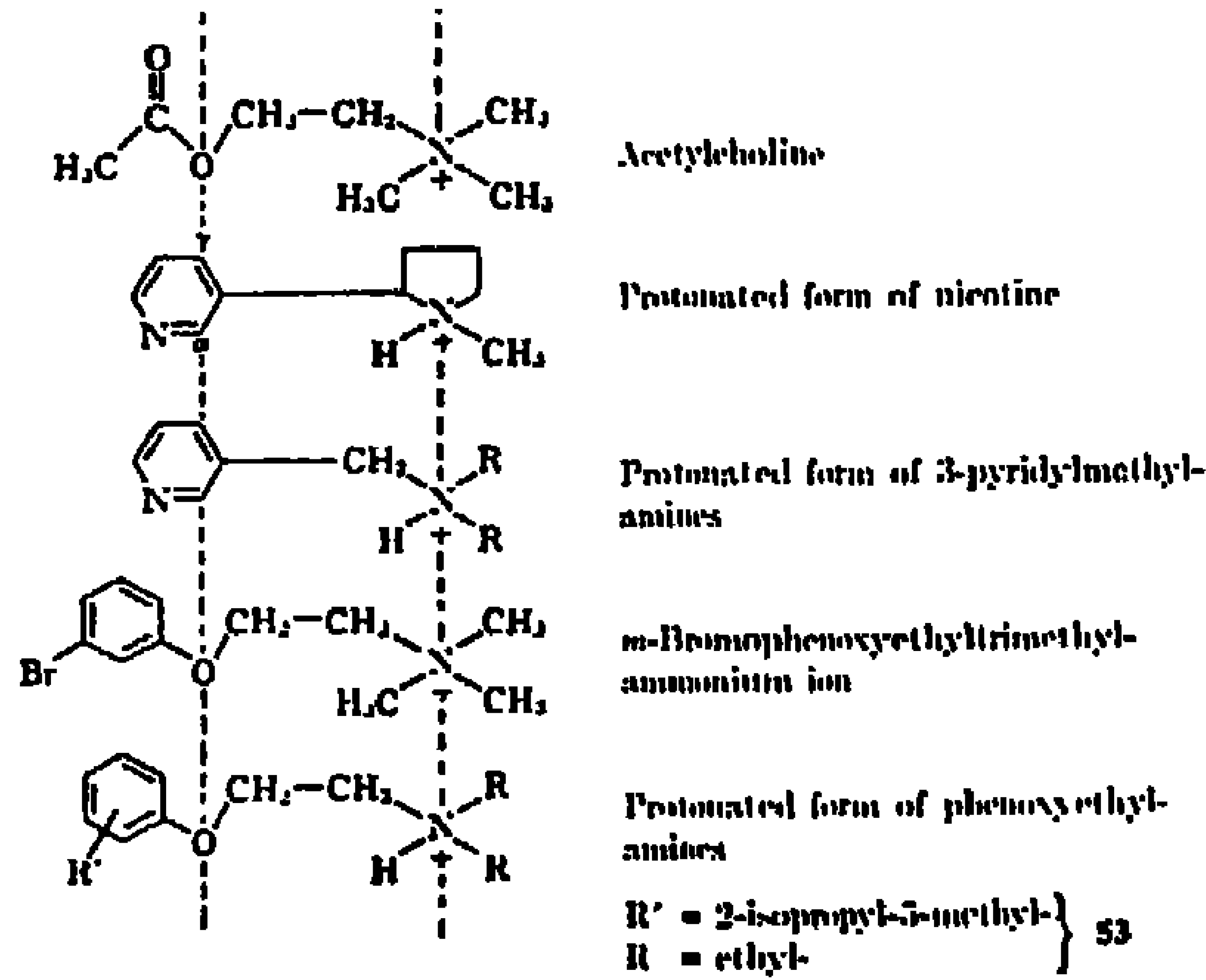
السمية مشابهة لما هو موجود مع البيريديل ميثيل امينات : امين رباعي عالي القاعدية مع مسافة محددة بين النتروجين ومجموعة الفينوكسي. لذلك فانه من وجهة التركيب فان شق البيريدين في ٣-بيريديل ميثيل امينات قد يحدث لها احلال بواسطة مجاميع الفينوكسي ميثيل.



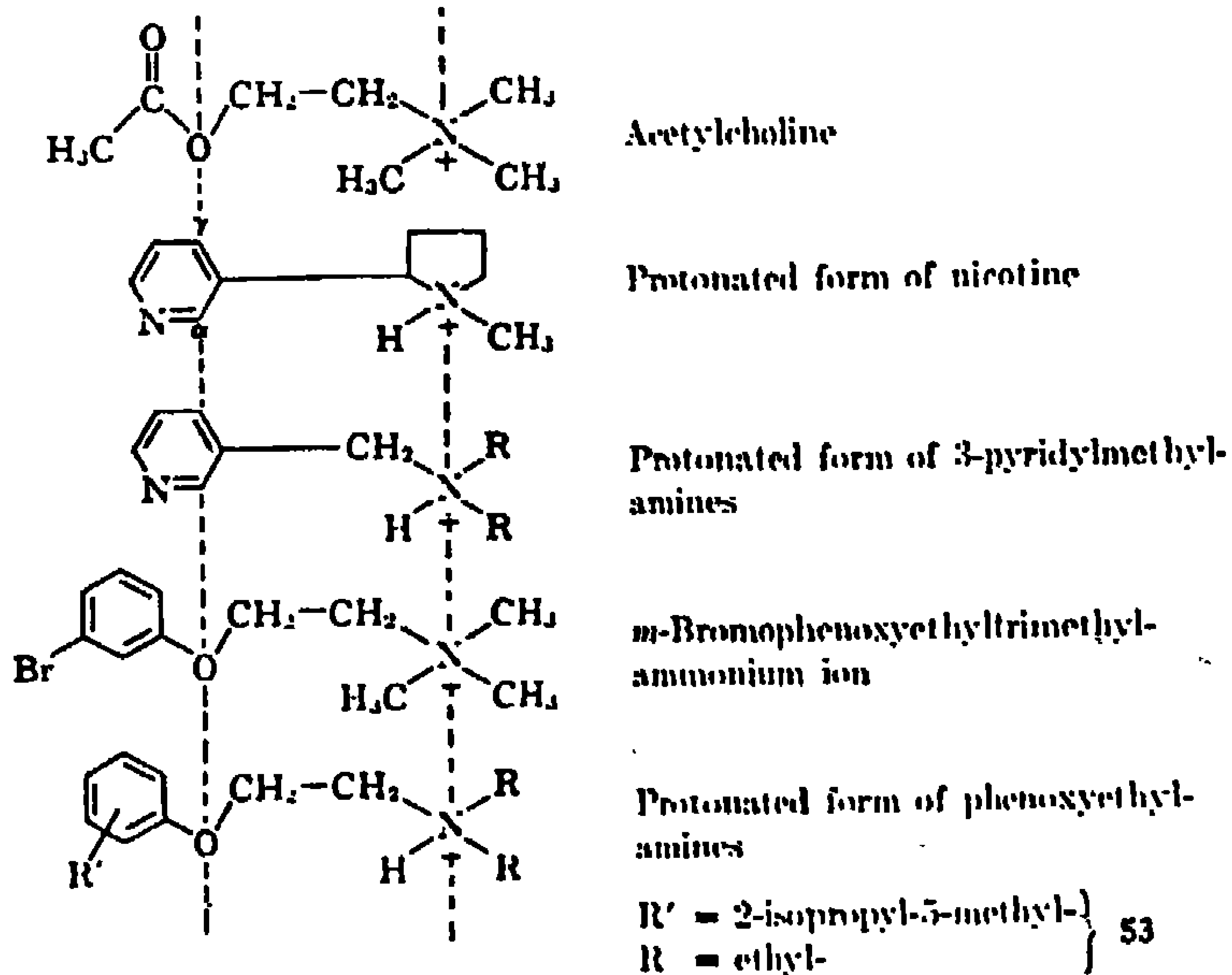
شكل (٤-١٨): سلوك النيكوتين في جسم الحشرة. (a) النيكوتين الحر اكثر نفاذية في جسم الحشرة عن ايون النيكوتينوم. (b) في سائل الجسم يوجد النيكوتين كقاعدة حرة وكصورة ايونية حيث تختلف النسبة بين الصورتين مع درجة حموضة السائل. (c) من الناحية الاساسية فان الجزء الحر من القاعدة الكلية والتي تكون صغيرة في حالة النيكوتين والنيكوتينويدز الفعالة الاخري والتي تنفذ خلال الحاجز الايوني في المساحة المستهدفة (منطقة التقاء العقد العصبية). عندما يكون الحاجز عاليا وعندما تكون فقد السمية والاخراج سريعا في الحشرة فان السمية علي الحشرات تتناقص. (d) مع الاتزان الجديد بين القواعد الحرة فان الصورة الايونية تمسك علي المنطقة المستهدفة. الصورة الايونية تتداخل مع مستقبل الاسيتيل كولين علي صورة اسيتيل كولين ولكنها لا تتحلل مائيا بواسطة انزيم الاسيتايل كولين استريز مسببة هياج مع التركيزات الواطية وهبوط وشلل وقد يحدث الموت مع التركيزات العالية.

لم ترقي أي من مركبات ٣-بيريديل ميثيل امينات والفينوكسي ايثيل امينات ان تعمل كمبيدات حشرية. عندما يؤخذ التركيب والمتطلبات الطبيعية الكيميائية في الاعتبار لاحداث السمية في النيكوتينويد ومشتقاته يحدث تعارض. لاحداث السمية

العالية يصبح من الضروري ان يحتوي الجزئ مع نتروجين عالي القاعدية. هذا النتروجين عالي القاعدية لابد وان تحدث له بروتونات في جسم الحشرة وقد اتضح من دراسات سابقة الصعوبة الكبيرة لجزئ متأين ان ينفذ من الموقع المستهدف. لكي يصمم جزئ يتغلب علي هذه الصعوبة يصبح من الضروري حجب صفة القطبية لمشتقات النيكوتين ومن ثم يسمح بعمل هذه الخاصية بعد ان يدخل المركب في المنطقة المستهدفة.



شكل (٤-١٩): التشابة في التركيب في المركبات الفعالة فسيولوجيا.



REFERENCES

(1) M. EELIOTT and N.G. JANES, Chem. Soc. Rev. 1978, 7, p. 486.

(2) M. ELLIOTT, N, F. HANES and D. A. PULMAN, J. Chem. Soc. Perk in I, 1974, p. 2470-2474.

M. ELLIOTT, A. M. FARHNAM, N. F. JANES, P. H. NEEDHAM and D.A. PULMAN, Pest. Sci. 1976, 7, p. 499-502.

(3) ROUSSEL –UCLAF, French patent 2.396.006 (27/6/1977).

(4) K. UEDA and M. MATSUI, Aqr. Biol. Chem. 1970, 34, p. 1119-1144.

(5) E. BREUER and D. M. BANNET, Tetrachefron Let. 1977, 13, p. 1141-1144.

E. BREUER and D. M. BANNET, Tetrachefron. 1978, 34, p. 997-1002.

E. BREUERm S. ABALDA and e. segall, Tetrachefron Let. 1979, 24, p. 2203-2204.

(6) A.E. ARBUZOV, Chem. Zentr. 1906 11, 1639-1641.

(7) The structures given in tables 2-8 are printed (ROUSSEL UCLAF EP-0038271, EP-0041021, EP-0048186). More complete descriptions will be published elsewhere.

(8) Abbot, W. S. (1925): A method of computing the effectiveness of an insecticide. J.Econ, Entomol.,18: 265-267.

(9) Addor, R. W. and D. F., Aliman (1969): Pesticides, S. African patent 6801, 720; C. A. 70: 86572.

(10) Almasi, L. and L., Paskucz (1967): Synthese der asymmetrischen Dithiopyrophosphorsaure- 0, 0, 0, 0-tetraalkylester, Angew. Chem. 79: 859.

(11) Almasi, L.; A. Hantz and T. Baicu (19871): Notize Uber 0, 0-dialkl-S-aziridinyl – (1)- dithiophosphate, Chem. Ber., 104: 3982.

(12) Anonymous (1967): Preparation of dicarboximidophosph-onothioates, science, 155:85.

(13) Anonymous (1981): Instructions for determining the susceptibility or resistance of mosquito larvac to insecticides. WHO/VBC. 807: 1-6.

(14) Anonymous (1992): Tololofos– methyl, specific fungicide for soil pathogens. Informatore – Fitophatologico. 42 (3): 19-23.

(15) Anuradha, K. : A., Rajsekhar; T. K. K., Reddy and C. D. Reddy (1991). Antimicrobial activity of 8-substituted – 16 H-dinaphtho [2, 1-d: 1, 2- g] [1, 3, 6, 2] dioxathiaphos-phocin 8-oxides. Indian-Phytopatholog, 44(3): 414-416.

(16) Arnold, H. and F. Bourseaux (1958): Synthese and Abbau cytons-tatisch wirksamer cyclischer N-phophomidester des Bis – (ß-chlorathyl) amins, Angew, Chem. 70: 539.

الباب الخامس

نظام التخطيط والتصميم في تخليق مبيدات الافات من خلال الدراسات المرجعية والمعلومات المتاحة عن العلاقة الكمية بين التركيب الكيميائي والفاعلية QSAR

الباب الخامس

نظام التخطيط والتصميم في تخليق مبيدات الافات من خلال الدراسات المرجعية والمعلومات المتاحة عن العلاقة الكمية بين التركيب الكيميائي والفاعلية QSAR

تناولت في الابواب الاربعة السابقة بداية من المعلومات الاساسية عن الكيمياء العضوية من حيث التعريف والاقسام الكيميائية ونظام التسمية والمجموعات الدالة والتركيب الذري والجزيئي والمشابهات الضوئية والفراغية والخواص المميزة لكل قسم واهم التفاعلات التي تؤدي للحصول علي مركبات جديدة. بعد ذلك تناولت معلومات اساسية كذلك عن الكيمياء التخليقية بما يتجه مباشرة نحو اساسيات التخليق سواء لمركبات جديدة من خلال نظام تخطيط وتصميم نماذج جزيئية استنادا للدراسات المرجعية والنماذج المتوفرة عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية. اكد لي هذا التناول اننا لا نستطيع ان نغفل الدور العشوائي في الحصول علي المركبات والتي قد تكون جديدة او موجودة فعلا من مصادر طبيعية او حتي من خلال التخليق الغير مخطط في غياب التصميم الجيد والمنظم. قد يستهدف التخليق الحصول علي مركب موجود فعلا من خلال مواد متفاعلة بادئة مختلفة وظروف تفاعل معينة. كان من الضروري ان نتناول طرق تحديد ومعرفة مكونات أي مركب كيميائي من خلال التحليل الوصفي والكمي وتحديد التركيب البنائي والجزيئي للمركب. في ظل تعاظم اهمية النواحي البيئية في قبول والسماح لاي مركب بالتسجيل والتطبيق الميداني كان لابد من تناول اهم الاقترابات الخاصة بمجالات الحصول علي مركب جديد ذات فاعلية ضد الافات مقبول بيئيا. في هذا السبيل تم استعراض تاريخي للكشف عن مركبات فعالة بيولوجيا تؤدي الغرض وتنهار بعد تحقيق الهدف حيويا او لا حيويا. كذلك تمت الاشارة الي تطور تخليق وصناعة المبيدات باجيالها الاربعة حتي الان استنادا الي مفاهيم ونماذج التخليق.

كان لابد من تناول دور الصناعة في تطوير استراتيجيات جديدة في مكافحة الافات. كذلك تناول الباب الثالث مدخل عن المبيدات العضوية المخلقة في الماضي والمستقبل مع التركيز علي وضوح الرؤي وتحقيق الاهداف سواء من المصادر الطبيعية او غيرها مع الاشارة الي الخلفية العلمية والتاريخية لتخليق المبيدات الحشرية من المجموعة الكلورينية العضوية والفوسفورية العضوية والكاربامات ثم البيرثريودز ومازال المجال مفتوحا للمبيدات الاخري الفطرية والحشائشية والنيماتودية وغيرها. الباب الرابع ركز بشكل كبير علي اهمية ودور العلاقة بين التركيب الكيميائي للمبيدات والتاثيرات البيولوجية علي الافات والتوكسيكولوجية علي الثدييات والنظم الحيوية الاخري. كان للعلاقة بين التركيب الكيميائي والسمية العصبية المتاخرة في حيوانات التجارب اهمية خاصة. للتوضيح تم وضع تساؤلات عن اهمية ودور هذه العلاقة واجابات شافية لها. اعجبني جدا تناول هذه العلاقة مع المبيدات الحشرية.

أولا: النماذج الجزيئية في تصميم كيميائيات وقاية المزروعات — الرؤي الراهنة والمستقبلية —

مقدمة: لقد اصبحت النمذجة الجزيئية واسعة الاستخدام كوسيلة في مجالات الصيدلة ووقاية المزروعات وغيرها من بحوث الكيميائيات خلال الحقبة الزمنية الاخيرة. لقد اعتقد البعض في بعض الاحيان ان هذا الاقتراب مرادف "للرسوم البيانية الجزيئية Molecular graphics" (بمعني: استخدام اجهزة العرض البياني الالكترونية بالحاسب الالي لتوضيح التركيب ثلاثي الابعاد للنظم الجزيئية). النمذجة الجزيئية تدمج استخدام الكيمياء التقديرية او التخمينية Computational والعلاقة بين التركيب الكيميائي والفاعلية QSAR وغيرها من العناصر الاحصائية مع العرض البياني الالكتروني computer graphics والسماح بعقلانية الخصائص الجزيئية الملاحظة ومحاكاه للتنبؤ بمواصفات المركبات. الان يفضل الاشارة الي هذا الاقتراب الشامل

بالتصميم الجزيئي المؤازر بالكمبيوتر computer-assisted molecular design (CAMD). من البداية العقلانية فان معظم الشركات التي عندها برامج بحثية للحصول علي كيميائيات فعالة تجادل وتعارض بعض اوجة الاشتراك في هذا الاقتراب ومع هذا تزداد الانشطة البحثية. ما بين خمسة وعشرة موردين للبرامج التجارية التي تبيع منتجات CAMD لمستخدمي مئات من المواقع المتعددة وهي تقسم بالتساوي بين المعامل الاكاديمية والبحثية الصناعية. مازال شائعا التساؤل عن مدي اسهام CAMD في مجهودات البحوث الصناعية. بالرغم من ان هذا التساؤل يثار في العديد من المناسبات والمناقشات مع تناول القهوة الا انه يمثل موضوع خطير وهام من منطلق الاستثمار المطلوب لتوفير امكانيات CAMD والتغلب علي صعوبات تكوين فريق العمل المناسب. اذا كانت الاستجابة المتوقعة تمثل او تعني قائمة من المنتجات الجديدة التي تصمم من البداية مما يشير الي الرد علي التساؤلات باقناع وبساطة واضحة. هذا التوقع غير عقلاني ولا يعتقد ان له مكافئ تجريبي. فوائد CAMD يجب ان يختبر من منطق التحسينات التي يسمح بها في العملية الشاملة البحثية مع مراعاه ان طبيعة كل منها تختلف من تطبيق لاخر.

بعض التطبيقات تتطلب القابلية للتركيز بشكل كبير علي الاسئلة الخاصة المرتبطة بالسلوك الكيميائي للمركب. الطرق النظرية والنمذجة تستخدم بسهولة في هذا المجال بما يسمح باجراء الدراسات التي تكمل الطرق التجريبية الاخري الممكنة. توجد دراسات مرجعية واسعة في هذا الاقتراب. من الامثلة استخدام الديناميكية الجزيئية التي تحاكي النظم الجزيئية خاصة استخدام الطاقة الحرة او الديناميكية التشويشية للطاقة الحرة لتقدير الاختلافات في الطاقة الحرة الخاصة بالتداخل بين الانواع المرتبطة مع الوسيط الشائع. التطبيقات الاخري تستفيد من الدمج المباشر للاقترابات التجريبية والنظرية او النمذجة لحل المشاكل التي لا يمكن تناولها باستخدام اقتراب واحد منفردا. من الامثلة الجيدة استخدام المساحة الهندسية او هندسة المسافات والديناميكية الجزيئية باستخدام المعلومات الخاصة بالمسافة بين الذرات المتحصل عليه من تجارب noe

nmr علي البروتينات للحصول علي نماذج تركيبية ثلاثية الابعاد 3D. المجهودات في اتجاه اكتشاف وتطوير مواد وقاية المزروعات تتضمن دراسات تفصيلية عن الصفات الجزيئية والسلوك. طرق CAMD المتاحة تستخدم بسهولة ويسر خلال العملية بما يسمح بزيادة اضطلاع الفريق البحثي بمهام جديدة تعظم النواحي المرغوبة مع استبعاد النواحي التي تعوق عملية الكشف والتطوير لمركبات جديدة. ليكن معلوما ان الهدف الرئيسي بعملية الاكتشاف كما تجري في الوقت الراهن يتمثل في تعريف المركب القائد محل الاهتمام واختيار حزمة مركبات التخليق من بين عدد كبير جدا من المركبات البديلة ثم الكشف عن التاثيرات البيولوجية المختلفة لهذه المركبات. تحسين مكونات التجارب في هذه العملية مطلوب ولكن من التحديات الكبري ما يتمثل في استخدام طرق التصميم الجزيئي بالحاسب الالي CAMD مباشرة للتاثير علي طبيعة عملية البحث الشاملة : أي تحسين كفاءة الانشطة ذات الاهمية القصوي لتعريف المركب القائد وتصميم برنامج التخليق. اثبات وتطبيق برنامج CAMD مع حساب المردود والتكاليف للطرق والمفاهيم المختلفة سوف تؤكد اهمية وقيمة وحقيقة هذا الاقتراب.

استخدام طرق CAMD لفهم وتمثيل بيانات ونتائج التجريب:

الاسباب العريضة لاستخدام طرق التصميم بالحاسب الالي CAMD يمكن سردها فيما يلي:

- دراسة المشاكل الخاصة التي لا يمكن تناولها او التعبير عنها بسهولة.
- الاسهام في عملية تعريف المركبات القائدة Lead compounds.
- زيادة كفاءة العملية التي تعمل علي فحص مجالات واسعة من الكيمياء لتعريف درجة ومدي الصفات المطلوبة او النشاط والفاعلية.

من الواضح وجود تداخلات معتبرة ومؤثرة بين هذه الاسباب الثلاثة.

الهدف الاول يمثل من خلال مقدرة طرق CAMD لحساب الخواص المرتبطة بالترتيب والتوجية الجزيئي باستخدام طرق التجريب الحقلي او الكوانتم الميكانيكي للتنبؤ بتراكيب الجزيئات الكبيرة مثل البروتينات والحصول علي تجارب ومعايير اكثر

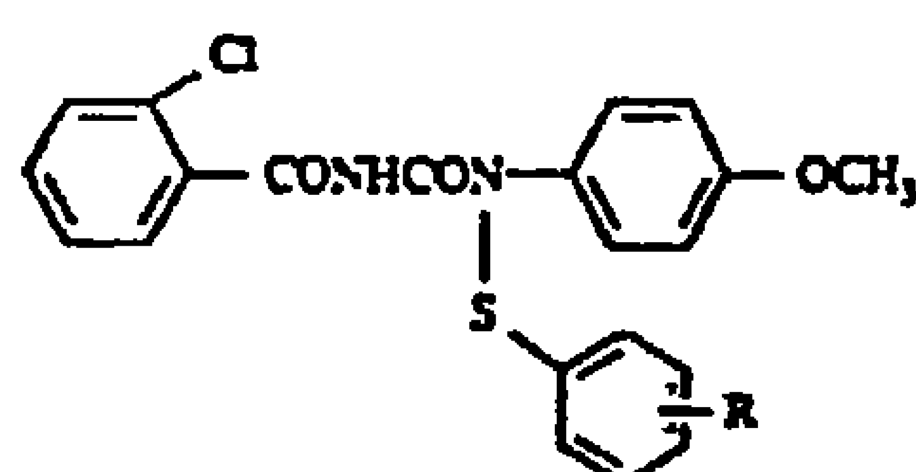
مثل nmr. الاهداف الاخري تتضمن تكامل اكثر ومباشر لطرق CAMD في نطاق برنامج الاكتشاف التجريبي والذي يتطلب ثقة في البرنامج وفهم طبيعة وعقلانية الطرق المتاحة. في هذا المقام سوف نتناول تطوير استخدام طرق CAMD في بحوث وقاية النباتات. الدراسات المرجعية الحديثة قدمت جيدا لطرق CAMD المتاحة وبرنامج الحاسب الالي كما اشارت الي مراجع متقدمة عن المركبات الجديدة الواعدة. لن نكرر هذا الاستعراض التاريخي لهذه الدراسات ولكننا سوف نشير الي التحليل الالكتروستاتيكي والاستراتية للتركيب والتقدم الحادث في طرق التحليل الاحصائي المتاحة للتعامل مع هذه البيانات للحصول علي العلاقات الكمية بين التركيب والفاعلية.

في هذا المقام سوف نعطي بعض الامثلة بناء علي الدراسات التي اجريت في Sittingbourne او من خلال المشروعات الاكاديمية التي اضطلعت بها شركة شل انذاك بهدف توضيح الطرق التي استخدمت وطورت بهدف الحصول علي مركبات جديدة ذات انشطة جيوية.

☒ **الثبات ضد التحلل المائي لمركبات ن. سلفينيل اسيل يوريا**

Hydrolytic stability

من الامثلة المبكرة مثبطات التخليق الحيوي للكيتين من مجموعة الاسيل يوريا (الديميلين) وقد كان يشابة غبار الطوب مع صعوبة بالغة في التجهيز كما ان ٩٩% منه يتم اخراجة بعد التناول. منذ سنوات قليلة مضت وجد ان مشتقات او اشتقاق ن-سلفينيل تحسن من هذه الصفة الطبيعية. لكي نؤكد ان هذه التحسينات يجب ان تستثمر في مستحضر ثابت فان برنامج التخليق يعني بفحص تاثيرات الاحلال حول مجموعة الفينيل علي الذوبان والثبات في اتجاه تحفيز كسر القاعدة الرابطة N-S. بعض النتائج مدونة في الشكل (٥-١).



R	$\tau_{0.5}$ (pH7,20°C)
2-Me	0.66 h
4-Me	0.17 h
$2-NO_2$	176.0 h
$4-NO_2$ •	0.06 h

شكل(٥-١): تركيب قاعدة ن-سلفينيل اسيل يوريا مع مثال للثبات ضد التحلل المائي

علي عكس الحدس ولكن في اتجاه البيانات المنشورة علي هاليدات سلفينيل البنزين فان المجاميع الساحبة للالكترونات بشدة علي حلقة الفينيل تحسن الثبات ضد التحلل المائي عندما ترتبط في الوضع اورثو علي الكبريت ولكن الثبات يقل عندما ترتبط في الوضع بارا. لقد جرت محاولات تفسير ظاهرة الثبات ضد التحلل المائي تحت مفهوم ومظلة "تاثير الاورثو". التناسق المفضل والترتيب الالكتروني لمركبات النموذج التي تحتوي علي مجموعة N-S كجزء من حلقة الفينيل ومختلف الاحلالات الاورثو درس باستفاضة باستخدام طرق الكوانتم الميكانيكية في البداية. لقد تم اجراء الحسابات باستخدام مجموعة من القواعد الكبري وتم تحليل النتائج لتقدير تاثيرات الاحلالات علي توزيع الالكترون ومرونة الترتيب والتناسق. لقد اظهرت النتائج عدد من التاثيرات المرتبطة بثبات المركبات نذكرها فيما يلي:

أ- الاحلالات الساحبة للالكترون في الوضع اورثو مثل NO_2 تثبط دوران مجموعة الفينيل حول الرابطة كب-فينيل وتثبت الترتيب المستوي المرافق Co-planer والذي فيه يكون الاقتراب نحو الرابطة N-S بواسطة مجموعة مهاجمة محبة للنواه تنسد ويوقف بواسطة الاحلال. ولكن الدوران بعيد من المستوي المرافق لا يعاق بواسطة الاحلالات مثل الميثيل.

ب- بالاضافة الي ذلك فان الاحلالات مثل NO_2 تحدث جهد شديد وكبير للالكتروستاتيكية السالبة والتي تحدث بدورها تثبيط لاقتراب النيوكلوفيل مثل مجموعة الايدروكسيل (أ يد) بينما المجاميع مثل الالكيل او الالكوكسي ذات تاثيرات متعادلة او تحدث جهد متوسط موجب الالكتروستاتيكية في هذه المنطقة.

مستقبل الاسيتايل كولين في الحشرات: مستقبل الاسيتايل كولين receptor يعتبر واحدا من عمالقة عائلة القناة الايونية في الغشاء وما يرتبط به للبروتينات (IGIC) والتي تعتبر مفتاح اداء الوظائف في الكائنات متعددة الخلايا. استجابة لارتباط agonist يسمح بتيار من الايونات لعبور الغشاء حيث تتكون قناه ايونية داخلية تسهل الاشارات بين الخلايا العائلة العملاقة هذه جذبت الكثير من الاهتمام علي المستوي الاساسي بغرض توصيف طريقة الفعل وقد حاولت مجاميع عديدة عزل وتقدير تركيب البروتينات المعينة بالموضوع. مستقبل الاسيتايل كولين يعتبر كذلك هدف لاحداث الفعل الابادي ضد الحشرات ولكن واحد يعمل عنده القليل من المنتجات الجارية حاليا. هناك عدد من المركبات عالية النشاط ترتبط بالحلقات غير المتجانسة للنيتروميثيلين (NMHS) والتي تعمل علي هذا الموقع وتم دراستها في العديد من المعامل والشركات. من النظريات المبكرة في دراسات مركبات NMH اعتبار التركيب الالكتروني لهذه المركبات وعلاقتة بالاسيتايل كولين نفسة. المشكلة التي لاقت الاهتام تمثلت في تحديد ما اذا كان في الامكان عمل وبناء نموذج صيدلاني يمكن ان يعوق الاسيتايل كولين وتراكيب NMH وبما يمكن من تفسير الفاعلية المنخفضة لمركبات NMH خماسية الحلقة بالمقارنة باقرانها من المركبات ذات الحلقة السداسية (شكل ٥-٢).



(These compounds can exist in E- and Z-configurations.)

شكل (٥-٢): التراكيب الاساسية للنيتروميثيلين ذات الحقات غير المتجانسة.

الاتجاه والاقتراب الذي اتبع كان يتمثل في حساب ومقارنة الجهد الالكتروستاتيكي حول سطوح فاندر فالس لمركبات NMH الممثلة وللاسيتايل كولين نفسه. لقد اجريت دراسات العلاقة بين التركيب والفاعلية علي مشتقات الاسيتايل كولين مرتبطة مع فحص المواد الاخري LGAC. لقد ادت هذه الدراسات الي اقتراح عدد من الملامح الاساسية للتركيب : فعل كاتيوني مستقطب ذات حجم محدود مفصول بمسافة ٤,٤-٥,٢ انجستروم من ذرة سالبة الكهربية مشتركة في النظام المحلي Pi-system. بالرغم من ان ذرات خاصة لاتنتظم او تتراص جيدا فان السطوح ذات الجهد الالكتروستاتيكي لمركبات NMH خماسية وسداسية الحلقات قد تتراص بشكل فائق عما هو الحال مع الاسيتايل كولين. في حالة المركب ذات الحلقة السداسية فان المسافة بين المناطق الموجبة والسالبة في مشابهات E-,Z- مشابهة بشكل كبير جدا لما في الترتيب والتناسق ($t.g.^+$), (t,t) للاسيتايل كولين (٥,٢ ، ٤,٤ انجستروم علي التوالي). بالنسبة للمركب الفعال ذوي الحلقة الخماسية فان فصل الشحنة يوجد في مشابة Z- ولكنه لا يوجد مع مشابة E-. هذه النتيجة تعطي سبب واحد للانشطة المختلفة لتركيبين كيميائين متشابهين. مرونة الترتيب والتنسيق في الاسيتايل كولين مهمة كما ان مشتقات NMH النشطة قد تشابة المركب كصورتة في المرأة من الناحيتين الالكتروستاتيكية والاستراتية. لقد اقترح التناسق الهام للاسيتايل كولين عند نقاط في المستقبل والتي عندها تعمل مركبات مثل NMH. بعد ذلك اجريت دراسة غذجة بواسطة الباحثان Cockcroft and Osguthorge علي جزء من مستقبل الاسيتايل كولين المعروف بالاسم Cys-loop او فصل السيستين هذا الجزء يمثل تتابع

محافظ عالي لبقايا ١٥ حمض اميني بين المواضع ١٢٨ ، ١٤٢ لتحت وحدات الالفا في المستقبل. هناك ادلة تشير الي دور الفص السيسني والمنطقة بين بقايا ١٨٥-١٩٦ في ارتباط الاسيتايل كولين والفا-بنجار وتوكسين. لقد اشتملت الدراسة علي عدد من الاجزاء والنقاط وهي:

١. وضع وبناء نموذج Cys-loop من خلال تحليل العناصر الكارهة للماء.

٢. -دراسات عن ثبات تركيب وتناسق تركيب النموذج الموضوع.

٣. بناء نموذج docking model للنيكوتين مع cys-loop مع تقليل طاقة المعقد المرتبط. كل من هذه الدراسات لا تستخدم فقط للاجابة عن مشكلة خاصة ولكنها تستخدم ايضا لتوسيع القواعد الحاكمة التي يعتقد انها تتحكم في النشاط البيولوجي او أي صفة اخري محل الاهتمام. هذه قد تستخدم بطريقة افضل لاقتراح تراكيب جزيئية بديلة تملك نفس التشابة مع المركب او الجزئ القياسي. لقد تم تطوير هذا المفهوم في النواحي والاتجاهات التالية:

*** تصميم وتحليل برنامج تخليق للكيميائيات The Design and Analysis**

كما ذكر قبلا فان بحوث وقاية المزروعات تتضمن مجهودات مضنية وشاقة لتخليق واختبار فعالية مشتقات المركبات القائدة كي يمكن تحديد مناطق الفاعلية. استراتيجية اختيار أي المركبات تدرس تختلف من شخص لاخر كما تعتبر لغزا للاخرين وهي تتضمن:

-تخليق عدد من المركبات لاختبار النشاط العريض نسبيا للتراكيب المحورة من المركب القائد.

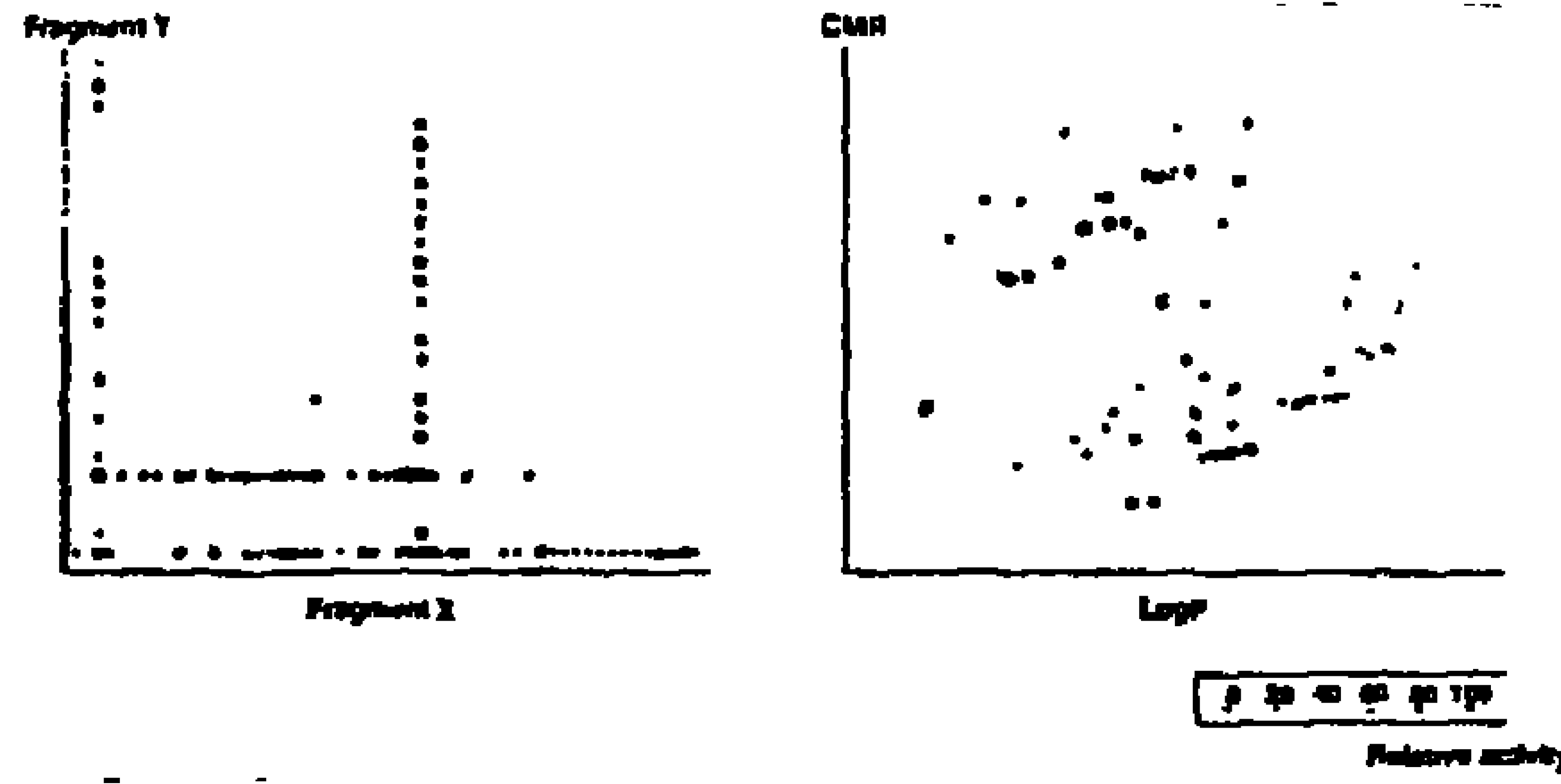
-فحص اكثر واستقراءات اقل لقسم الكيميائيات بناء علي النتائج التي تحصل عليها من المجموعة الاولي من المركبات.

عملية الاختيار تتضمن الحكم علي أي العوامل التي قد تؤثر علي النشاط والفاعلية والتي تستدعي الحاجة للعمل النشيط وبسرعة ما امكن دون ترك فرصة لمن يعملون في المحاكاه والتقليد الكيميائي "me to chemistry" وفي الغالب من الشركات

المنافسة. بدون معلومات تفصيلية عن التاثيرات البيوكيميائية للمركبات الفعالة فان هذا الحكم يبني علي المعلومات الخاصة بالكيمياء العضوية الطبيعية والمركبات التي لها نفس النشاط البيولوجي. عملية الاختيار محدودة بمدي من المركبات التي تؤخذ في الاعتبار والدقة التي يمكن بها التنبؤ بالمواصفات.

هذا من الناحية الاخري يعتمد علي توفر "القاعدة الاساسية rule base" والسهولة والعقلانية التي يمكن معها استخدام هذه القواعد الحاكمة. اقترابات العلاقة الكّمية بين التركيب والفاعلية QSAR تستخدم بشكل عريض للحصول واستخدام بعض الرؤي عن الصفات المحددة ولو ان هذه تؤخذ في الاعتبار عندما يستقر علي تصميم التخليق. كنتيجة لهذا الوضع فان تاثير ودور تحليل QSAR تكون اقل مما كان متوقعا.

القواعد المبنية علي المجاميع الفعالة القياسية (سحب الالكترونات ... وغيرها) وضعت في البداية بواسطة الباحث هانسن ومعاونوه (١٩٧٩) وقد فهمت محتوياته واساسياته جيدا واستخدمت بواسطة رجالات الكيمياء العضوية. المفاهيم الاخري التي ترتبط بالصفات الطبيعية الكيميائية والكيميائية تستخدم بدرجات متفاوتة ولكن هناك مشكلة في استخدام هذه المفاهيم بطريقة ثابتة وموجهة جيدا وباستقامة. المواصفات الطبيعية الكيميائية والقيم مثل LogP و CMR يمكن تقديرها بسهولة جدا. هذه يمكن استخدامها اوتوماتيكيا ومن مفهوم روتيني في المساعدة علي اختيار تخليق الاقران والمساعدة في تحديد عقلانية النشاط البيولوجي في نطاق تحليل QSAR. المعايير التي تم اختيارها والتي اقترحت بواسطة الباحث Magee (١٩٨٢) عن هذا النوع من التحليل موضحة ادناه. من الواضح ان اية معايير وثيقة الصلة يمكن ان تستخدم في هذا السبيل. كمثال فان الرسم التالي يوضح البيانات من مشروع الكشف عن مركبات جديدة من سنوات مضت. الصورة التركيبية التي اختبرت في هذا المشروع وضعت من مركز شائع من الذرات (الكبيرة نسبيا) مع موضعين للاحلال حيث تم ارتباطها بالاجزاء البديلة العطرية والاليفاتية.



شكل (٥-٣): توزيع المركبات المخلقة حول التركيب X-core-y

(a): التوزيع تبعا لاختيار الشريحة x,y

(b): التوزيع تبعا لحساب CMR, Log P.

الشكل في الناحية اليسري يوضح توزيع المركبات المختلفة والتي وزعت تبعا لاختيار المواد الاحلالية. كل مركب يمثل بدائرة اما موضع كل مركب يعتمد علي الاحلال المختار مع البدائل المرتبة تباعا حول المحاور. حجم الدائرة يوضح النشاط البيولوجي المقاس للمركب. من هذا الرسم يمكن رؤية ان المشروع تطور في اربعة اقترابات ضرورية في داخل كل منها تم الحفاظ علي احلال ثابت مع تغيير الاخر.لقد تم تعريف عدد كبير من المركبات الفعالة عن هذا الطريق.

لقد اوضح التحليل التفصيلي حدوث اسهام من جراء الاحلالين علي النشاط بشكل مستقل (لذلك فان تحليل نيلسون الحر لا ينتج نتائج مفيدة). في بعض الحالات يكون هناك عمليات مرافقة موجبة بين الاحلالين وقد يحدث العكس مع حالات اخري. من ناحية اخري فان استراتيجية تغيير عامل واحد في وقت ما ليست مناسبة وهذا يوضح مشكلة كبيرة ولو ان بعضها يصعب التغلب عليه.

الرسم في الجانب الايمن وهو صورة للمعايير الهامة توضح نفس نقاط البيانات الموضوعة تبعا لنوعين من المواصفات الاولية الطبيعية الكيميائية. لقد تم حساب لوغاريتم التوزيع الجزئي Log P والانكسار باستخدام نظام وبرنامج الحاسب الآلي Pomona. من هذا الرسم يتضح ان المركبات الفعالة تتجمع في منطقتان (في هذه الحالة وبسبب ان الفاعلية والنشاط لا تتركز في منطقة واحدة في المكان الخاص بها

فان تحليل الانحدار الخاص والمبني علي QSAR لا يستطيع الكشف عن التجمع بشكل مناسب). النقطة وثيقة الصلة في هذا المقام تعتبر واحدة من التصميمات التجريبية. يمكن استخدام عدد قليل من الوصف التركيبي لتوضيح الدرجة التي يمكن عندها استكشاف برنامج التخليق (او عدم استكشافة) للاختلافات في الصفات الطبيعية. يمكن استخدام انظمة حاسبات الية اخري بنفس الطريقة. مثال ذلك "اقتراب" المشتق الفعال "active analogue approach" الذي تم تطويرة حتي يقود نفسه لتصميمات وتطبيقات اكبر داخل نظام التخليق. هذا الاقتراب يسمح بتعريف الحامل الصيدلاني pharmarophore وهو اهم عناصر المركب الفعال داخل موقع ارتباطة عن طريق فحص مظاهر او ملامح التناسق الشائع لسلاسل من المركبات الفعالة. هناك استخدام متناهي لوسائل قاعدة البيانات لالية وبناء واستخدام هذه النماذج.

برامج مثل ALADDIN (١٩٨٩) توصف نموذج الحامل الصيدلاني المشتق من دراسة المشتق الفعال الي معايير لختيار هندسية في مقابل قاعدة البيانات التركيبية 3D التي سبق وضعها (تجريبيا او بالحاسب) وهي واجبة المقارنة. قاعدة البيانات التركيبية تحتوي علي كلا البيانات الهندسية المطلوبة للاختبار في مقابل النموذج ومن ثم فان الحزمة الكاملة من التراكيب يمكن تعريفها كاقران جديدة مخلقة. بيانات تركيب البروتين وثيق الصلة اصبحت متاحة وسوف تكتسب هذه الوسائل اهمية كبيرة للتفرقة بين الاقران في مقابل المتطلبات التركيبية الفعلية لمكان الارتباط. استخدام اكثر من توصيف اساسي للصفات الجزيئية لتحديد عقلانية السلوك الملاحظ يتنامي ويتزايد بناء علي السهولة الكبيرة في حساب هذه المشتقات والصفات مع افاق كبيرة للطرق الاحصائية متعددة العوامل المتغيرة القادرة علي استخدام ملامح النموذج. من الامثلة الدراسة التي قام بها Ford ومعاونوه (١٩٨٩) علي المبيدات الحشرية البيرثريودية والتي فيها يرتبط النشاط البيولوجي بالصفات الالكترونية والكيميائية الفراغية للجزيئات وكذلك الدراسة التي اجراها Andrea واخرون (١٩٩٠) عن العوامل الالكترونية التي تؤثر علي صفات التوزيع الجزئي لمبيد الحشائش بيرول داي كربوكسيلات.

هناك مشكلة تعترض مد مظلة عملية اختبار المركبات والتراكيب القرائن في مقابل القواعد الاساسية المبنية علي كثير من الصفات الجزيئية الاساسية. كمثال اجراء اختبارات متزامنة علي الصفات المهندسة والالكتروستاتيكية للتراكيب الاقران في مقابل النموذج. قواعد البيانات وثيقة الصلة غير موجودة كما انه غير ملائم من الناحية العملية بناءها. استتباعا لذلك الاقتراب فان التفرقة بين مجموعة كبيرة من التراكيب باستخدام نموذج معروف تتطلب برنامج حاسب الي لتقييم التوصيف الجزيئي المختار في نظام مكرر واوتوماتيكي يتيح اختبار كل واحد. برنامج الحاسب الالي CAMD غير مصمم بوجة عام كي يستخدم بهذا الاسلوب والنظام. استخدام طرق QSAR , CAMD في نظام اكثر ثباتا والية خلال مشروع الكشف عن مركبات جديدة تستدعي تحسين جودة واستغلال دراسات QSAR نفسها. كما هو الحال مع كل طرق التحليل الاحصائية فان طرق QSAR تعمل افضل عندما يتم توزيع نقاط بيانات المدخلات بما يسمح والتمييز بين المعايير الهامة وتلك الاقل اهمية. هذا يؤكد علي اهمية استخدام التصميم التجريبي الاول خلال تطوير برنامج التخليق. طرق التصميم التجريبي تعتبر من العناصر الاساسية في عملية قياس وتحليل الاستجابة البيولوجية كما تستغل في تصميم تخليق سلاسل من المركبات. الجميع ركز علي الاستفادة من توصيف الصفات الطبيعية الكيميائية للتركيب الجزيئي ومشتقاتة. طرق CAMD تقدم فرصة لاستخدام توصيفات اكثر دقة ذات تراكيب وثيقة الصلة داخل هذه العملية.

- **امكانية الاستعانة بوسائل CAMD في عملية الاكتشاف: Accessibility**

القرارات الخاصة بادخال الكيمياء النظرية وطرق النمذجة كي تستخدم في البحوث الصناعية تتضمن او تستوجب النظر فيما اذا كان الغرض مقابلة وترضية الحاجة لمجموعة عمل اولية خبيرة او لتعضيد الامكانيات والوسائل المتاحة فعلا. بعض الشركات وضعت تخطيط خاص لتوفير برنامج CAMD متاحة كي تستخدم بواسطة كيميائي التخليق العضوي بينما البعض الاخر يختار تعضيد مجاميع العمل

الخاصة سواء من ناحية المستهلك – العميل او كاعضاء في فريق الاكتشاف في المشروع. بالرغم من وجود انتقادات قوية مؤسسية لاقناع واحد او كثر بجدوي هذه النماذج فان السؤال يظل في طي الاكاديمية حتي تصبح الوسائل المتاحة عقلانية بشكل كافي مع سهولة استخدامها للتعبير عن المشاكل وثيقة الصلة بالموضوع. حتي يحدث ذلك يكون الطريق المجدي الوحيد للعمل هو تشجيع وتعضيد مجاميع خاصة من الخبرات. لقد تغير هذا الوضع بشكل ملحوظ في السنوات القليلة الاخيرة واصبح الان متوفر برامج حاسبات الية دقيقة علي نطاق تجاري كما اصبحت قواعد المعلومات ومحطات المعلومات من الوسائل الجيدة المتاحة التي تزود أي فرد بالمعلومات الاساسية عن كيفية الاستعانة بالطرق فيما وراء CAMD لاستخدامها بما يتمشي ويتواكب مع فهمهم والتعبير عن المشاكل المتعلقة بالشكل الجزيئي ومرونة الترتيب والتناسق والترتيب الالكتروني. نتيجة لهذا الاقتراب تحركت العديد من الشركات في اتجاه ادخال وسائل برامج CAMD المتاحة بشكل عريض. مجتمع مستخدمي هذه البرامج تكونت لديهم مهارات واسعة وعريضة بشكل متفاوت كثيرا بما فيهم كيميائي الكيمياء العضوية الذين يعملون في برامج الكشف عن المركبات الجديدة وكذلك خبراء الكيمياء الفرضية النظرية Theoritical والكيمياء الطبيعية والتحليلية ورجالات الاحصاء والعلوم الرياضية.

ان توزيع محطات تشغيل عالية الاداء في الاقسام العلمية الرئيسية تقدم القوة الحاسبة الالكترونية الضرورية والاداء البياني المطلوب للتعامل مع تطبيقات برنامج CAMD وربما مع مركز كمبيوتر عملاق. من الممكن كذلك السماح للحاسبات الالية الشخصية القياسية المتاحة في معظم المكاتب لاستغلال واستخدام نفس الوسائل مع مقدرة علي الرسوم البيانية الاساسية وبعض حزم قياسية لبرنامج CAMD لتعضيد الاقتراب. مع ربط المحطات المتداخلة او البينية من خلال شبكة معلومات يمكن الحصول علي بيانات لخطة متزامنة لمواقع الحاسبات الالية القياسية مثل قاعدة البيانات

الخاصة بالتركيب الكيميائي والفعل البيولوجي. خلاصة القول ان هناك ثلاثة مجالات للتطبيق واستخدامات برنامج CAMD وهي:

١- طرق اضافية في داخل وسائل الكيمياء التحليلية والطبيعية لقياس عقلانية صفات خاصة.

٢- داخل عملية الكشف الرائد او تعريف الموقع المستهدف وتوصيفة بطريق عقلاني.

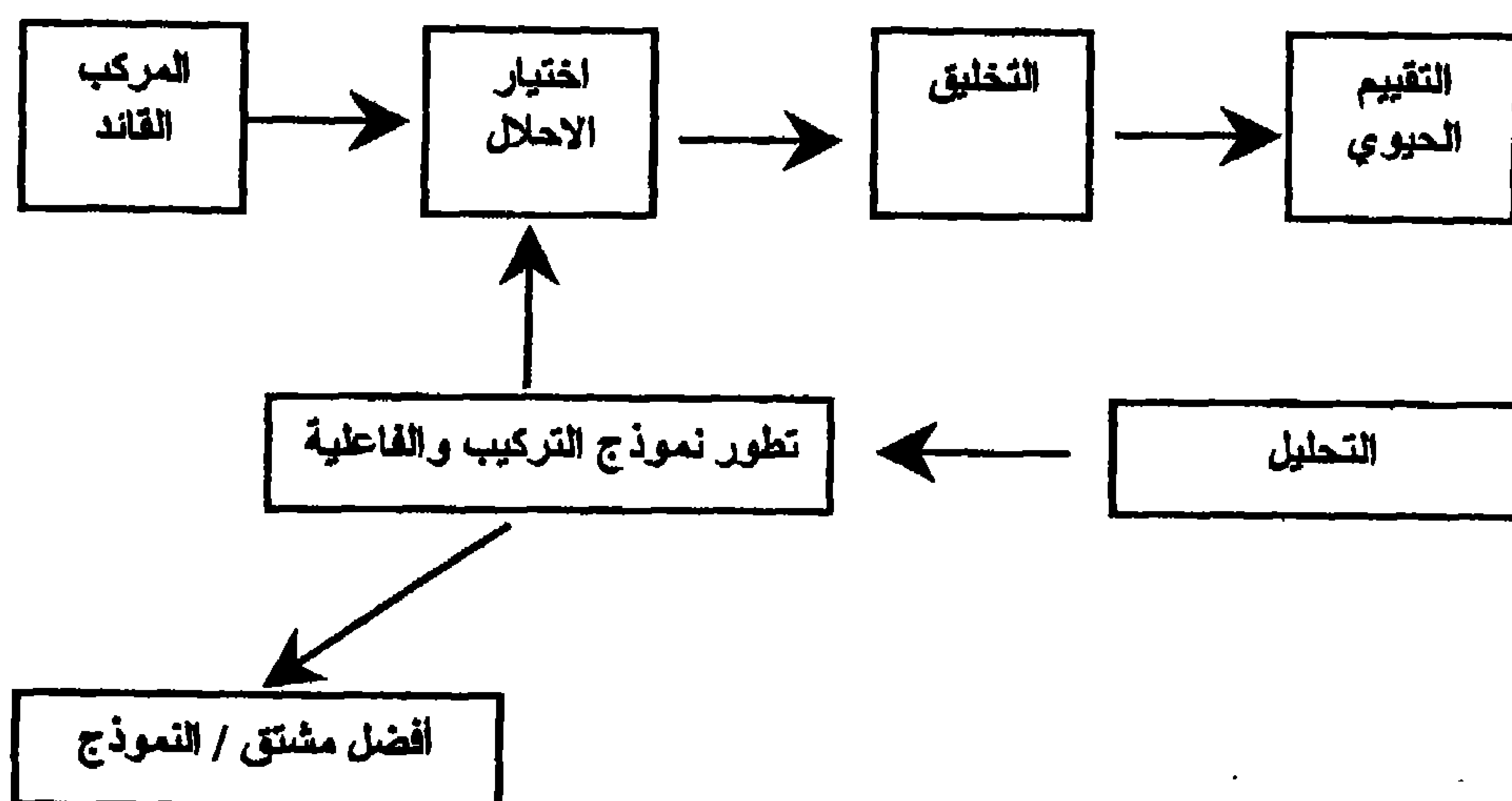
٣- كجزء من العملية الاولي لتصميم برنامج التخليق بعد تعريف التركيب الرائد والتي فيها يكون الهدف تحديد المناطق المسئولة عن النشاط والفاعلية بشكل كامل وباسرع ما يمكن.

REFERENCES

1. Cohen N-C., blaney J.M. Husolec C. Barry D.C., J.med.Chem. (1990) . 33 883
2. Dearing A, J.Comp. Aid.Mol. design (1988) 2 179.
3. Blundel l T. Carney D. Cardner S. Hayes F. HowHn S. Hubbard T. Overingeen J. Singh D.A.. Sibanda B.L. Suteliffe .M., Eur.J.Siochea. (1988) 172 513.
4. Cockcroft V.fi.. Osguhorpe D.J-, Barr-ard E.A.. Uac G.C, Proteins (in preis)
5. Anderson M. in Hecenc Advarxes in the Chcaiscry of InJiect Control II ed L-Crcaibie, Special Publicazion No 79. Royal Society of Cheaissry. 1989.
6. Kays G.R.. de Bmijn D.P.. J.Cotap-Aid.Sol.design (1988) ^ 165
7. Odell S., J.Coirp-Aid.Mol.Isign (1988) 2 191
8. Coctcrofc V.B.. .Os&uthorpe 3.J-. Barrrd E.A., Uac G.G. , learlrg pc&cer. SeTenth Inceracional Con&iess of Pesticide ChnlsEry. Haars (1990)
9. Hansch C.A.. Leo A.. Subsziucnc Corstits for Correlacion Analysis la Cheniscry and Biology-, (1979) Viley.
10. MGee P.S., Fesic.Chea. Hua. Velfare Environ.. Proc InC Coag Pestic.Chsa. 1982. 3 25
11. van Drie J.H., Weiainger D.. itarcin Y.C.. J.Coiap-Aid.Kol.Design (1989) 1 225
12. Ford X.G., Grtecn-ood R.. Turaer C.H.. Hudson B.. Uvingstone D.J.. Peszic.Sci (1989) 21 305
13. Andrea T.A., Scrsiz D-D- , yang A.. Klier D.A.. Patel K.M.. Povell J.E.. rrice T-P.. marynick D.S.. Pestic-Sci. (1999) 28 69.
14. Austad T., Act-a.Chia-Scand. A (1977) 31 93.
15. Matin Y.C.. panas H,N., J ..Med Chem-. (1979) 22 784
16. Maple J.. Dinur U. Hagler A.T., Proc.Xat.Acad.Sci.CSA (1988) 85, 5350.

ثانيا: الدور المركزي لتصميم التجارب في استراتيجيات التصميم الكمي للكيميائيات

مع نهاية القرن العشرين برزت علي السطح ضرورة حدوث تغيير كبير وصف بانة درامي في صناعة الكيميائيات الزراعية حتي يمكنها المنافسة والبقاء في الاسواق. هناك عاملان كبيران في هذا السبيل: الضغوط الخاصة بحتمية ايجاد موادووسائل امنه بيئيا لمكافحة الافات والثاني يتمثل في زيادة تكاليف البحوث والتطوير للمركبات الجديدة. العامل الاخير لا يعكس زيادة الضغوط البيئية فقط ولكنة يعكس كذلك صعوبة اكتشاف مركبات جديدة فعالة. تكلفة الاكتشاف عبارة عن عامل واحد الذي يمكن لصناع الكيميائيات الزراعية التحكم فيها بشكل مباشر. من العناصر الكبري في عملية الاكتشاف موائمة النشاط القائد والذي يشار فيه في هذا المجال بتحسين الكفاءة. دورة ملائمة الاحلال (شكل ٥-٤) اتبعت لعقود كثيرة من الزمن في الاقتراب التقليدي لاكتشاف المبيد.

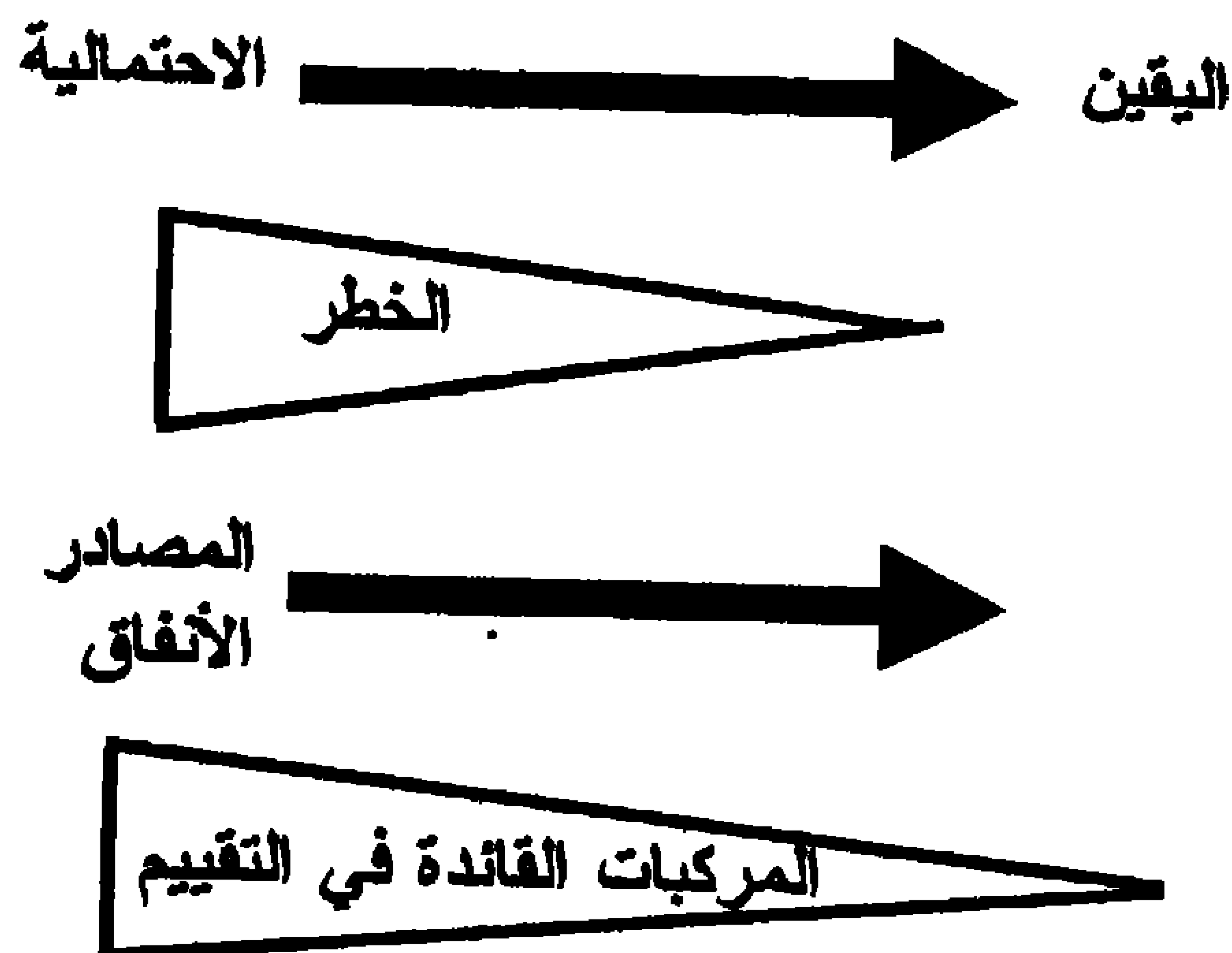


شكل (٥-٤): عملية الموائمة Optimization Process

معظم دولارات الاكتشاف تنفق في هذه العملية. من الناحية التاريخية فان هذه هي الدورة التي يدور حولها اقتراب التركيب الكمي والفاعلية (QSAR). لقد اشار رواد استراتيجيات QSAR ان القواعد العلمية التقليدية التي يضطلع بها العلماء تعتمد علي معلوماتهم عن تاثير تغييرات التراكيب الكيميائية علي توزيع الالكترون والشكل في الجزئ او التعبير عن الاسهام النسبي لاحلال معين علي الفاعلية ومن ثم فان هذه العملية تبني علي تطبيق علم الحساب والذي هو اكثر دقة عند اجرائة من خلال برامج الكمبيوتر. اقتراب QSAR قلل من ملاحظات الحدس هذه الي التعبيرات الاحصائية سواء في صورة خطية الطاقة الحرة من نماذج الانحدار لهانسن (١٩٦٤) او تحليل اقل المربعات والتي تحدد اسهامات المجموعة كما في توجهـــــات Free and Wilson (١٩٦٤). التوجة الرئيسي يتمثل في تحليل البيانات ثم الاستفادة القصوي من استراتيجيات QSAR والتي قد تقع في خطوة الاختيار الاول للاحلالات. الاختلاف الكبير بين الاقتراب التقليدي لهذه المشكلة واقتراب QSAR يتمثل في طريقة اختيار مجموعة او دالة الاحلال. بمجرد اكتشاف المركب القائد Lead تتجة الجهود نحو الحصول علي اكثر المركبات فاعلية او افضل المركبات علي غرار او استرشادا بالمركبات التجارية المقبولة من خلال تحقيق مواصفاتها في المركب القائد في تعريف دقيق. بالطبع فان افضل النجاحات تتاتي من الحصول علي مشتقات او اقران من المركب القائد نفسه. المشكلة التي تواجة الكيميائي تتمثل في كيفية ايجاد هذه المشتقات الفعالة.

احد الاقترابات تتمثل في عمل كل المشتقات والبدائل الممكنة واختبارها من خلال بعض المعايير التي تشير وتؤكد القبول التجاري للمركب المختبر وهكذا. بالطبع هذا الاقتراب غير ممكن بل مستحيل ويدخل في نطاق ضياع الوقت. لنا ان نتصور انه مع موضع واحد يمكن عمل مئات من الاحلالات. اذا كان هناك مواضع عديدة للاحلالات فان عدد المشتقات يزداد بشكل اسي. عندما يقوم الكيميائي باضافة المشتق الفعال الي كل البدائل الممكن عملها فان العدد قد يصل بالتقريب الي الملايين. بالطبع

يمكن تقليل هذا العدد المهول باختيار واعتبار المركبات التي يسهل تحضيرها تجاريا فقط. حيث ان الاقترابات الجديدة للتخليق منقوصة او عدم توفر هذه الاقترابات لمتخذ القرار اصلا فان هذا يؤدي لفشل الحصول علي مركبات مقبولة. الاستراتيجية الثالثة والتي سوف نركز عليها في هذا المقام يتمثل في تجهيز المركبات التي تمثل المجموعة الكلية المتاحة ووضع الاستنتاجات حول المجموعة الكلية بناء علي الاختبارات الحيوية والتحليل. العامل الفاتح والمحدد في هذا الاقتراب يتمثل في كيفية واسس اختيار المركبات الممثلة. تقرير حجم وكبر هذه المجموعة المختارة تستدعي ان يؤخذ في الاعتبار كل ما يتعلق بالخطر المقبول. كما هو معروف ومتفق علية فعلا لا يمكن لاي كيميائي عمل كل المشتقات والبدائل للمركب القائد. لذلك فانه لا يمكن لاي باحث ان يتاكد من انه وجد افضل مركب. الكل في حاجة الي قبول حقيقة ان تحديد افضل المركبات هو عملية احتمالات. السؤال يتمثل في كيف السبيل للتاكد من ان الباحث اعتمد علي أي المصادر (الشكل ٥-٥) المشكلة تتعقد اكثر من خلال الحقيقة انه اذا استمر الكيميائي يسهب ويستمر مدة طويلة مع المركب القائد قد يغيب عنه اقترابات اخري. حيث انه عند البداية لا يكون هناك سبيل للتفرقة بين قيمة وجدوي أي مركب قائد ومن ثم يكون السبيل عمل توازن للمخاطر في النواحي الغائبة في اتجاه اخر.

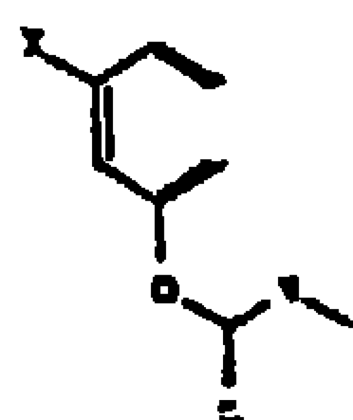


شكل (٥-٥): عامل ومفهوم الخطر في عملية التصميم

ليس معني عمل مركبات كثيرة ضرورة تقليل الخطر حيث ان المركبات الجديدة اذا لم تختار بشكل مناسب قد لا تضيف معلومات جديدة لكم المعلومات الموجودة. علي العكس اذا اختيرت بشكل مناسب فان عدد المركبات التي لها مستوي ما من الخطر قد تقل دراميا. التمثيل المختصر لهذا الوضع وجد في البيانات التي اسفرت عنها الدراسة ن-ميثيل فينيل كاربامات التي اجريت من سنوات عديدة مضت. لقد تم تدوين ٤٢ من الاحلالات في الوضع ميتا في الجدول (٥-١).

جدول (٥-١): دراسة احلالات الوضع ميتا في ن-ميثيل فينيل كاربامات

CH3.	OCH3
C2H5	OC2H5
C(CH3)3.	OC3H7
CH(CH3)CH2CH3	OC4H9
CH(C2H5)2	OCH(CH3)2.
CH(CH3)2	OCH2CH(CH3)2
Cyclopentyl	OCH2CCH.
Cyclohexyl	OCH(CH3)CH3CH3
P(C2H5)2	O-Cyclopentyl.
F.	SCH3
Cl	SC3H7
Br.	SC4H9
I	SC6H13
N(CH3)2	SC7H15
SCH2C6H4-P-NO2.	SC6H17
SCH2C6H4-P-OCH3	SC9H19.
SCH2C6H4-P-CH3.	SC10H21
SCH2C6H4-P-Cl	SCH(CH3)2
H.	SCH2CH=VH2
NO2.	SCH2CCH
Si(CH3)3	



عندما تم تحليل هذه البيانات فان نموذج المعيارين تمثل في المعادلة (١). يلاحظ ان ٣٩ احلال من بين ٤٢ اخذت في الاعتبار. لقد وجد ان ثلاثة مركبات تحتوي علي مجاميع

SCH6H13. SCH2C5H4-P-OCH3 and SC10H11 groups

$PI50 = 20\ \sigma m + 0.04\ UR + 49$ **Eq 1**

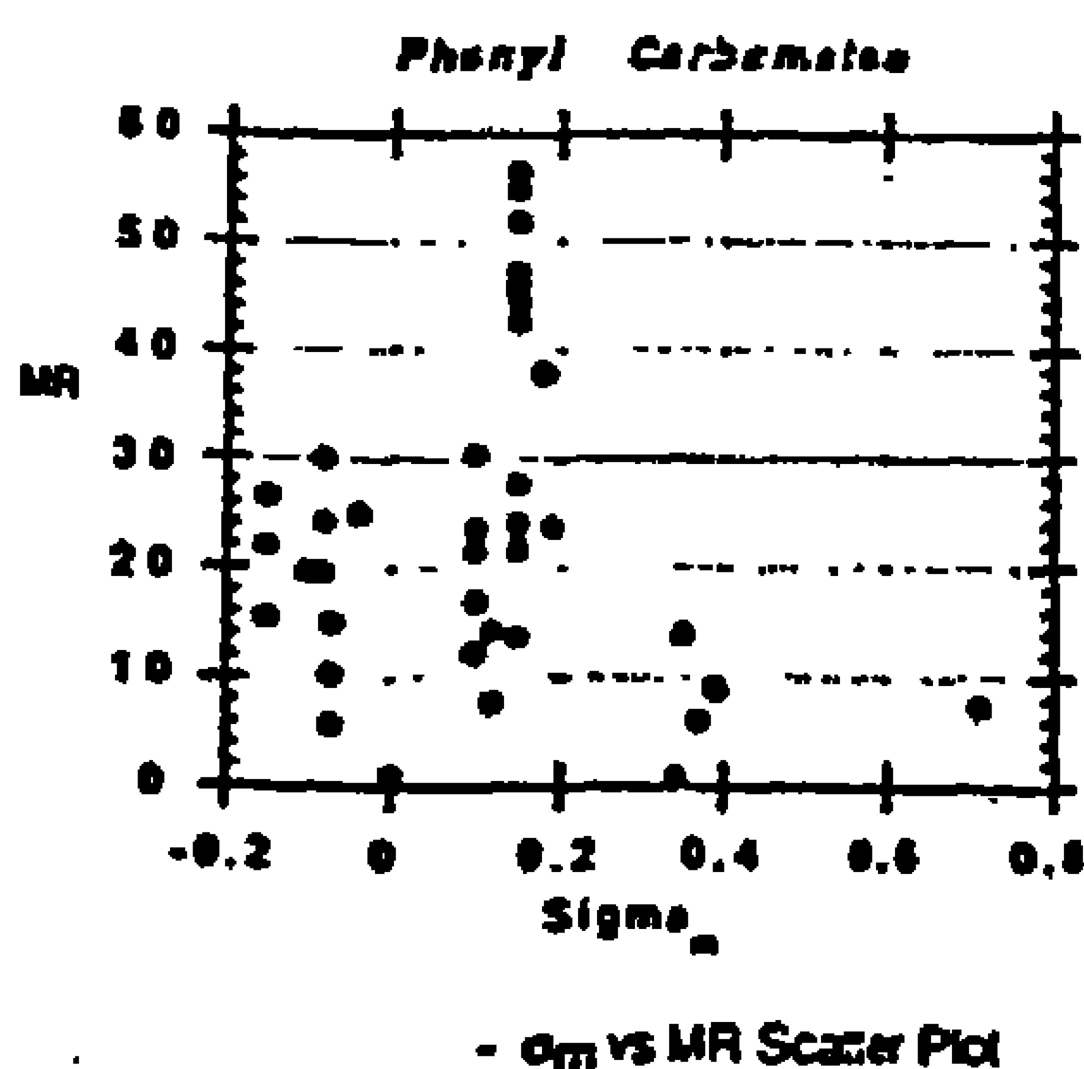
$N = 39\ r^2 = 0.63\ s = 0.497\ F2.35 = 30.75\ (p=0.000)$

عندما تم تمثيل العامل σ m في مقابل MR (شكل ٥-٦) وفحص الناتج اتضح ان الاحلالات تقسم في اربعة مجموعات متشابهة الكترونيا. بعيدا عن استخدام المجموعة الكاملة من المركبات فان تحت مجموعة من ١٢ مركب اختيرت عن طريق التحليل الهرمي العنقودي. عند تحليل تحت المجموعة هذه التي اخذت العلاقة* في الجدول ٥-١ تم ايجاد المعادلة (٢) كافضل تمثيل للمعيارين

$PI50 = - 1.5\ \sigma m + 0.04\ UR + 46$ **Eq 2**

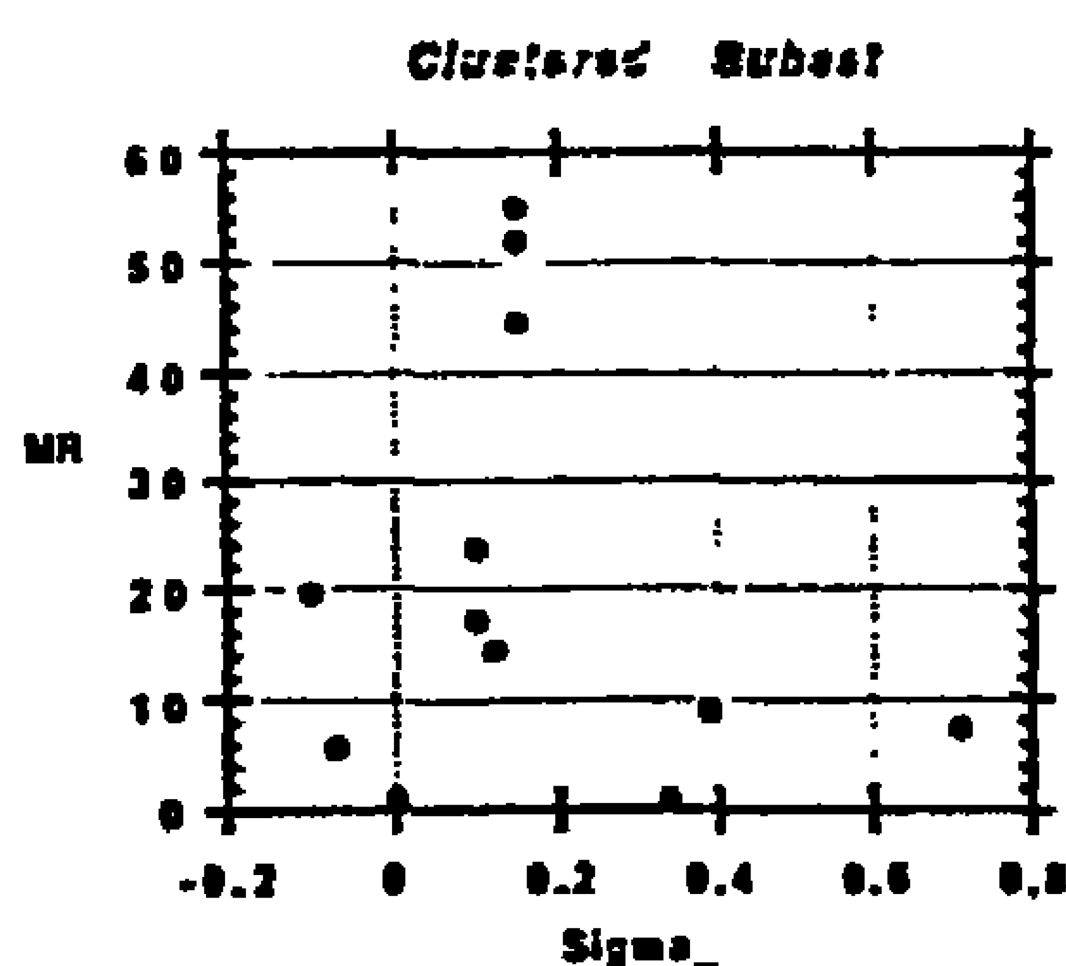
$N = 12\ r^2 = 0.80\ s = 0.515\ F2.9 = 17.509\ (p=0.001)$

طبيعة تمثيل هذه تحت المجموعة الجديدة موضحة في الشكل (٥-٧).



شكل (٥-٦): تمثيل σm VS MR Scatter Plot

المعادلات ١ ، ٢ بالضرورة متماثلة حيث يمكن عن طريقها التنبؤ بنفس المركبات والتي لها فاعلية ونشاط افضل. لم تكن هناك مكاسب اضافية مع المركبات الثلاثين الاضافية. اذا كان المشروع جيدا فان اكثر من ٧٠% من تكاليف التخليق والاختبارات يمكن توفيرها او انفاقها في تجهيز المركبات والتي قد تحقق اضافة معلومات جديدة. في هذه الدراسة توجد مأزق وصعوبات حيث MR , X في الغالب تقع كلية علي نفس الخط. يجب تجهيز مجموعة مختلفة من الاحلالات والتي تزيل هذا الوضع. هذا تمييز مهم في مجال مركبات ن–ميثيل فينيل كاربامات مما يؤثر علي اتخاذ القرار فيما اذا كان الارتباط ميتا لشق الكربامات يرجع الي الارتباط الكاره للماء او ما اذا كان مجرد استراتي.



شكل (٥–٧): تحت مجموعة احلالات الميتا

اهمية الاختيار المناسب للاحلالات الاولي تمت الاشارة اليه مبكرا مع تطوير نظام QSAR. لقد اشار العديد من البحاث الي خواص مجموعة الاحلال النموذجي. الشكل (٥–٨) يوضح هذه الخصائص بناء علي العديد من التقارير المنشورة في هذا السبيل:

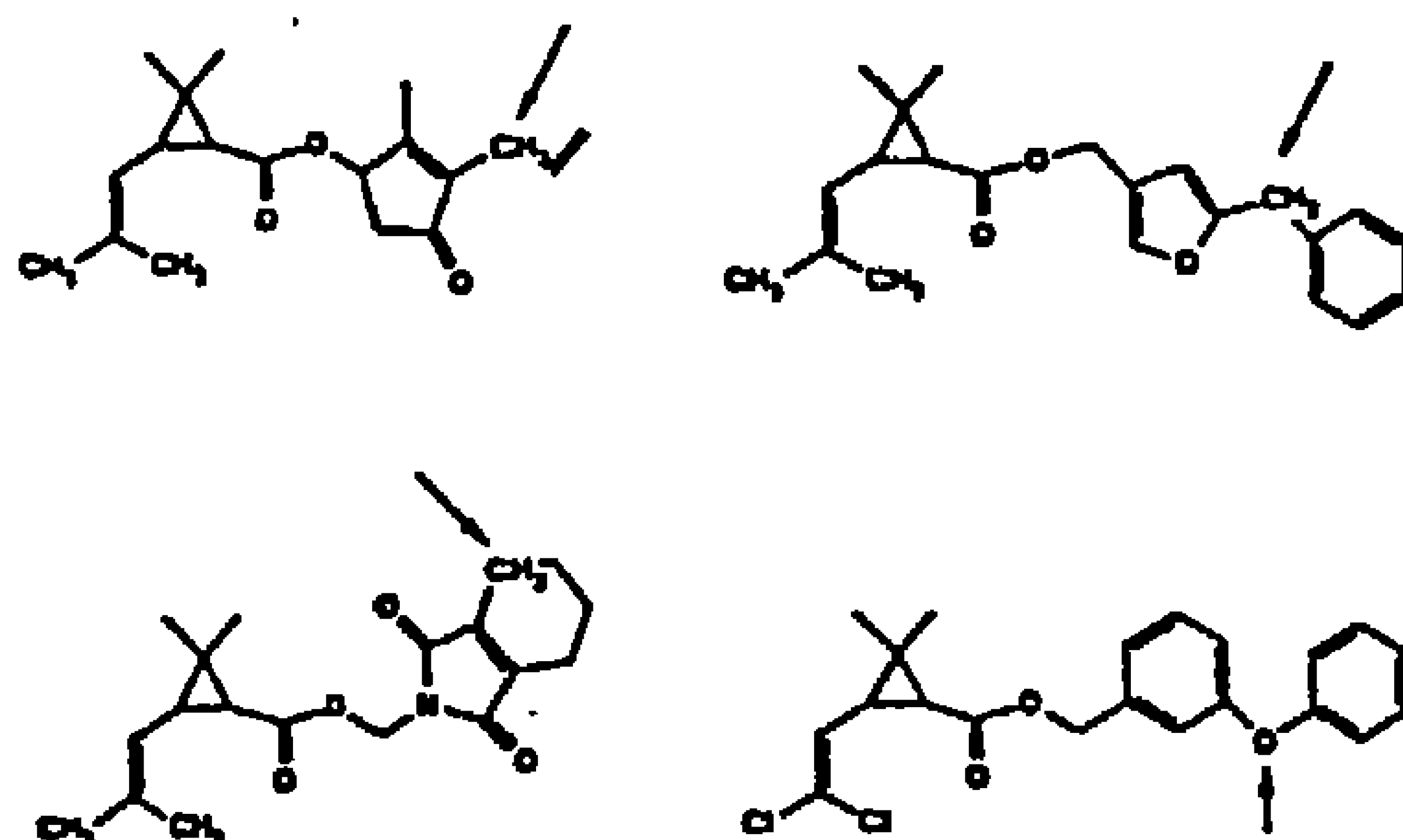
<u>مجموعة الاحلال النموذجي</u>
تمثيل كل العوامل ذات الاهمية
توزع جيدا في مكان المعيار
لا تقع علي نفس الخط عند التمثيل
تخلق بطريقة مناسبة
ثابتة عند التمثيل
اقل عدد لتجنب ارتباطات الفرصة
شكل (٥–٨): خصائص مجموعة الاحلال النموذجية

❖ **خمسة اقترابات اساسية للتصميم Five basic approaches to design**

مفتاح الحصول علي اكبر كمية من المعلومات عن المركب محل الاعتبار تقع في تطبيق استراتيجيات تصميم التجارب لاختيار الاحلالات. هناك اقترابات خمسة للاختيار الاولي لمجموعة الاحلالات وهي: التصميم المبني علي الفن، التصميمات وحيدة التباين، التصميمات العاملية الكاملة، التصميم العشوائي والتصميمات شديدة الانحدار الصاعد. هذه الاقترابات تبني علي التعريفات التي اقترحها Brocks (١٩٥٩) والتي اضافت مفاهيم جديدة علي التصميمات الاساسية. في هذا المقام سوف نناقش هذه الاقترابات بناء علي التطبيقات الجارية في الوقت الراهن في تصميم الحصول علي المبيدات او مقدرتها في زيادة الكفاءة والفاعلية والتي تعطي الصدارة في مجال اكتشاف المبيدات.

١- التصميم المبني علي الفن Art based design:

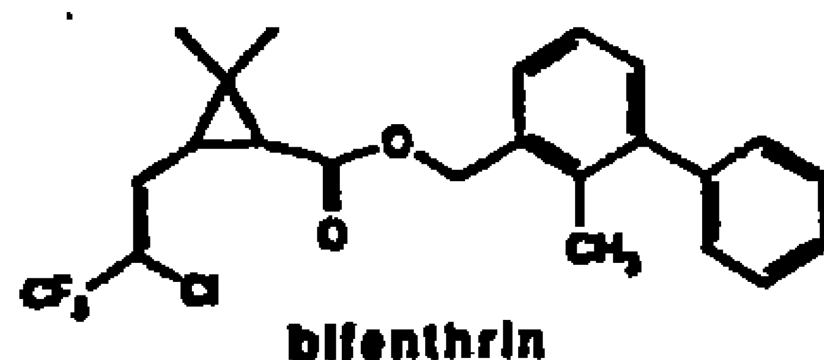
الاقتراب التقليدي للتصميم يبني بالضرورة علي قواعد اساسية. علماء المبيدات تقترب من مشكلة جديدة تبني علي الخبرات المتوفرة لتديهم عن المبيدات بوجة عام او من خلال مجموعة من القواعد المبنية علي ملاحظات سابقة علي المركبات القريبة من المركبات محل الاعتبار. في المقابل فان العالم يقوم بتطوير فرضية حول ميكانيكية فعل المركب وتصميم. مركبات جديدة بناء علي هذه الميكانيكيات. هناك امثلة كبيرة للغاية لعب فيها التصميم المبني علي الفن دورا رئيسيا في اكتشاف منتجات تجارية وهذا الاقتراب سائد في صناعة الكيميائيات الزراعية. هناك حالات اخري كثيرة كان فيها القواعد المبنية علي الفن حاجزا في وجة الاكتشافات. مثال ذلك انه في عام ١٩٧٦ تولدت موافقة عامة ان الشق الكحولي في البيرثريودز الفعالة يجب ان تحتوي علي رابطة زوجية او حلقة عطرية مرتبطة بحلقة الكحول خلال بعض انواع ذرات الكباري (الشكل ٥-٨). لقد ادي الاكتشاف الي اختراع bifenthrin "بيفنثرين"



The bridging atom required in pyrethroids.

شكل (٥-٨): ذرة الكوبري في البيرثريودز

من المشاكل في التصميم المعتمد علي الفن ما يحدث عندما يكون هناك تحيز. من المشاكل الاضافية ان منحني الاقتراب والتعليم عالي جدا حيث ياخذ سنوات لتكوين خبير وتغيير الكيمياء من حيث القواعد الحاكمة. هذا الاقتراب لم يستخدم بشكل منظم ولو ان اقتراب الباحث Topliss كان استثناء. لقد قام البعض بتوجية الاقترابات المبنية علي الفن في تصميم الادوية. لقد كان الاقتراب قابلا للاستئناف لانها كانت تتبع اسلوب المساعدة الذي كان يستخدم في الغالب من قبل علماء التصميم وكان ذلك يتم بدون حاجة للكمبيوتر. لقد كانت شجرة قرار Topliss من اول الاقترابات المبكرة لاستغلال الذكاء الصناعي واساسياته في تصميم التخليق للحصول علي المبيدات والادوية. لقد اظهر التحليل الحديث ان استخدام هذه الاستراتيجية يمكن من تحقيق بعض النواحي الاقتصادية. من الامثلة المثارة فان اكثر من ٧٠% من المركبات اقل من تلك التي توقفت نفذت بواسطة اقتراب Topliss. لكن هذا الاقتراب يحمل في طياته بعض الخطر لانة فشل في معيارين رئيسيين مع مجموعة الاحلال النموذجي : استكشاف عويض لمساحة المعيار ونقص التوزيع لعوامل ومعايير الاقتراب علي نفس خط المنحني. الخطر كبير ويمكن تقليلة من خلال التخليق.



bifenthrin

٢- التصميم احادي المتغير **Univariate Design:**

من اكثر التصميمات التصنيعية المستخدمة التصميمات وحيدة المتغير. التصميم التجريبي التقليدي عادة يستخدم في العلوم لان التحليل يمكن ان يجري بدون مساعدة الكمبيوتر. كل العوامل تظل ثابتة فيما عدا العامل الوحيد تحت الاختبار. المشكلة الكبري مع تطبيق تصميمات العامل المتغير الوحيد في تصميم الحصول علي المبيدات في حقيقة ان صفة واحدة فقط لا يمكن تغييرها بشكل مستقل عن الصفات الاخري. لذلك فان ايجاد احلالات مع X وثابت σm مع تغيير Ma في غاية الصعوبة.

جدول (٥-٢): مجموعة الاحلالات مع ثابت σm

Substituent	Π	σm	MR	ACHE pI50
3-SCH3	0.61	0.15	13.82	5.15
3-SCH3H7	2.15	0.15	24.12	5.82
3-SC4H9	2.67	0.15	27.72	5.96
3-SC6H13	3.07	0.15	37.95	3.22
3-SCH7H15	3.73	0.15	42.59	6.03
3-SC8H17	4.26	0.15	47.22	5.92
3-SC9H19	4.79	0.15	51.86	6.54
3-SC10H11	5.32	0.15	56.50	5.15

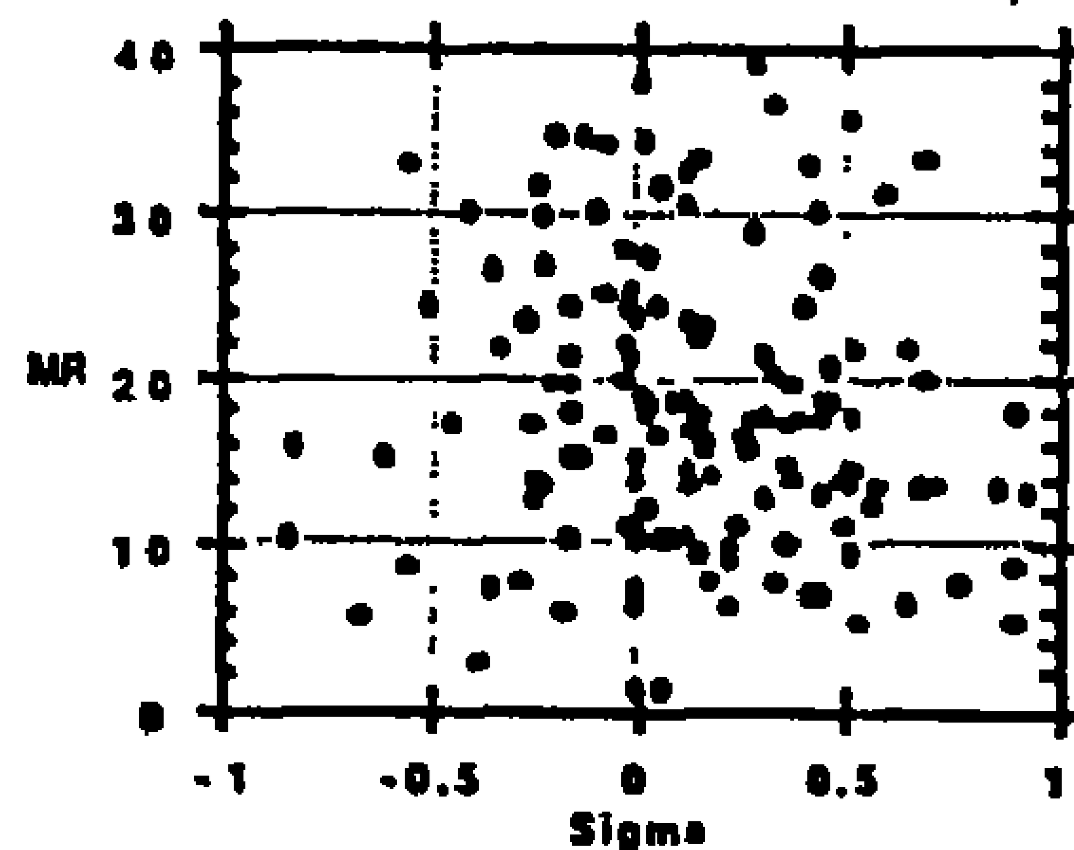
الاقتراب التصنيفي للتصميم احادي المتغيرات تم افتراضة بواسطة Bustard (١٩٧٤). في هذا الاقتراب استخدام الباحث استراتيجية البحث Fibonacci لايجاد القيمة المناسبة للصفة او الخاصية في حالة ما اذا عرف ان المطلوب الملائم موجود. كفاءة التحسينات الممكنة مع هذه الطريقة تعتمد علي مدي تواجد هذه الصفة. كما هو موضح في جدول (٥-٣) كلما زاد المدي كلما زادت الكفاءة او الفاعلية.

جدول (٥-٣): التوفيرات الممكنة باستخدام استراتيجية بحث Fibonacci

Possible points النقاط الممكنة	Number required* العدد المطلوب	% savings التوفير
2	2	0
4	3	25
7	4	43
12	5	58
20	6	70
33	7	79

٣- التصميم العشوائي Random Design

التصميمات العشوائية يمكن ان تكون شديدة الفاعلية. في هذا التصميم يتم اختيار البدائل او الاحلالات عشوائيا من مجموعة كل الاحلالات الممكنة المتاحة. المشكلة تتمثل في ان عامل الانتشار في مكان المعيار ونقص التوزيع في نفس المستوي غير موصف. لا يوجد شئ يمنع او يحول أي واحد من اختيار المجموعة التي تتجمع في ركن واحد من عامل المكان. من الاقترابات لتجنب هذا الوضع استخدام التصميم العشوائي المصنف كما هو موضح في الشكل (٥-١٠) يمكن تقسيم عامل المكان الي عدد من الشرائح المناسبة. من الضروري فقط اختيار واحد من الاحلالات عشوائيا من كل من الشرائح المقسمة للتاكد من جودة انتشارها في الفراغ او المكان. المشكلة مع هذا الاقتراب تتمثل في انه يمكن تمثيلة بيانيا مع عامل الفراغ ثنائي الابعاد. ثلاثة او اكثر من العوامل لا يمكن ان تعامل بهذا الطريق ولو ان ثلاثة عوامل هي العدد الادني للتاكد من كل العوامل الهامة ثم تغطيتها.



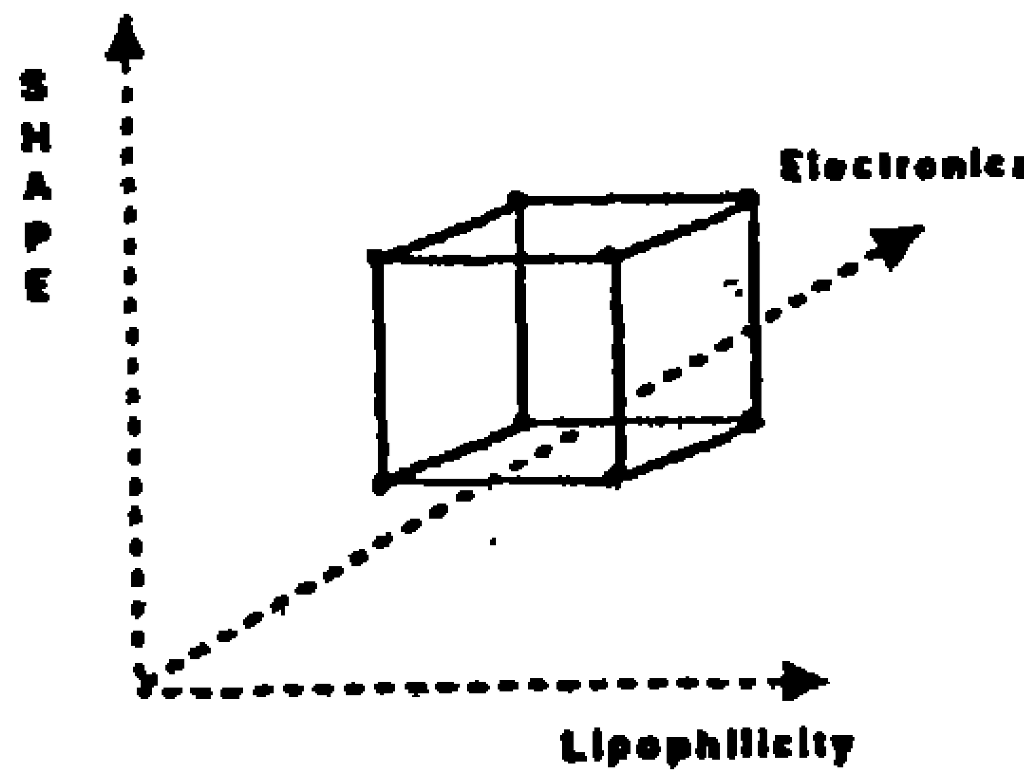
شكل (٥-٩): التصميم العشوائي المصفف

حيث لا يوجد تعريف فاصل للتصميم العشوائي المصقف فان التحليل العنقودي الرياضي كاقتراب قد ينظر الية بنفس المفهوم والرؤي. عنقودية الفراغ متعدد الابعاد علي نفس منوال التقسيمات السابقة. باختيار واحد من الاحلالات عشوائيا من كل عنقود يمكن للبعض التاكد من الانتشار الجيد في مكان الاحلال. هذا النوع من التصميم كامل العشوائية يعتبر المفتاح للتصميم الناجح للكحولات ثنائية الفينيل التي ذكرت قبلا.

المشكلة الكبري التي قد تحدث مع هذا الاقتراب هو الفشل في التخلص من وقوع العوامل الموجودة في المجاميع في نفس المستوي علي الشكل التمثيلي. بسبب هذه المشكلة اصبح من الاستحالة فصل اسهام MR , X في الدراسة الاولية للبيفينيل بيرثريودز.

٤- التصميمات العاملية الكاملة Complete Factorial designs

لقد اقترح Austel (١٩٨٢، ١٩٨٣) استخدام التصميمات العاملية 2^n كطريقة هادفة لاختيار المجموعات الاحلالية. المجموعة الاحلالية العاملة 2^n في المكان ثلاثي الابعاد تمثل معايير الطاقة الحرة الخطية الاساسية (LFE) والالكترونية والعلاقة الشكل/الحجم وحب الذوبان في الدهون Lipophilicity كما هو واضح في الشكل (٥-١١). هذا يعتبر امتداد للتمثيل ثنائي الابعاد الذي اقترح بواسطة Craig (١٩٧١).



شكل (٥-١٠): التصميم العاملي في مكان A2^{n}Factorial Design in LFE Space الطاقة الحرة.

لقد قدم Austel (١٩٨٢) كلا الطرق اليدوية والالية لاختيار الاحلالات. لقد تضمن هذا الاقتراب طريقة حساب القيمة الدنيا والعليا لكل من المعايير الموجودة في التصميم الموضح في الجدول (٥-٤). لقد اقترح معيار المسافة لهذه النقط العلامة. لقد اقترحت طريقة بديلة باستخدام المعايير الاحصائية. استخدام الاقتراب الاخير فانه يمكن حساب القيمة العليا للمعيار باستخدام المعادلة (٣) والقيمة الدنيـــا تحسب من المعادلة (٤).

جدول (٥-٤): نقاط التصميم في التصميم العواملي 2^n في مكان الطاقة الحرة LFE

Design point نقطة التصميم	Lipophilicity حب الذوبان في الدهون	Electronics الالكترونيات	Shape/sizeh الشكل / الحجم
1	-	-	-
2	+	-	-
3	-	+	-
4	+	+	-
5	-	-	+
6	+	-	+
7	-	+	+
8	+	+	+

P+ = Pmean + (m X الانحراف القياسي) Eq.3

P- = Pmean – (m X الانحراف القياسي) Eq.4

Where:

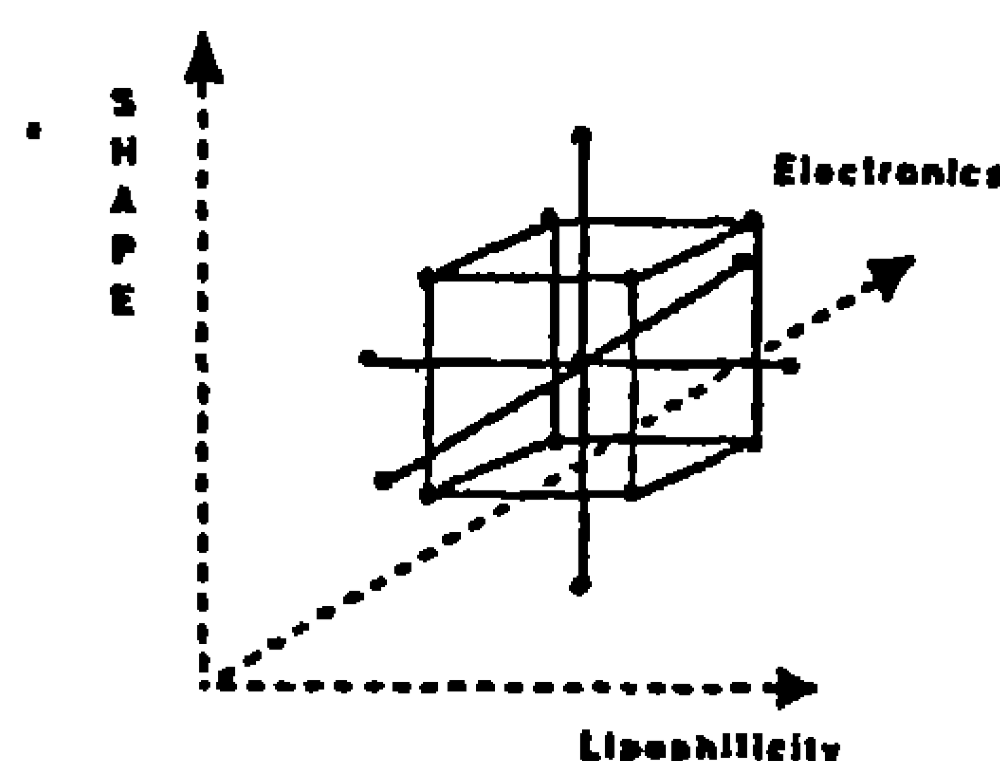
- القيمة المتوسطة لكل الاحلالات في قاعدة البيانات.
- الانحراف القياسي لنفس البيانات.
- أي قيمة.

بعدئذ اقترح Austel (١٩٨٣) استخدام هذه القيم لوضع النقاط العلامة لكل من نقاط التصميم واستخدامها في البحث عن قاعدة بيانات يدويا او ادخال النقاط العلامة في مجموعة البيانات وعمل التحليل العنقودي واختيار اقرب النقاط في مجموعات التجمع كاحلالات. من الاقترابات البديلة تقدير المسافة الهندسية لكل النقط في قاعدة المعلومات من النقاط العلامة واختيار اقربها. هذا الاقتراب الاخير يتطلب برنامج مزروع في الكمبيوتر متاح للجميع. استخدام التصميمات العاملية 2^n تنتج مجموعات تنتشر في مكان المعيار وتكون متقابلة الزوايا. من الصعوبة بمكان ان نجد مجموعات يكون فيها X MR غير موزعة بالتساوي بشكل كامل. من امثلة هذه المجموعة ما هو مدونة في الجدول (٥-٥).

جدول (٥-٥): مجموعة التصميم العاملي $A2^n$. لسوء الحظ فان مجاميع التصميمات الناتجة تحيد عن الاحلال النموذجي للمجموعة حيث لانها لا تمثل كل معيار ٤-٦ مرات. لا قامة تصميم اكثر نموذجية اقترح ان التصميم العاملي 2^n يجب ان يدمج مع تصميم النجمة لانتاج تصميم مركزي مركب (شكل ٥-١٢)

جدول (٥-٥): مجموعة التصميم العاملي $A2^n$.

Substituent	Π	σ m	MR	Design
3-NHNH2	-0.88	-0.02	8.44	- - -
3-C3H7	1.55	-0.07	14.96	+ - -
3-CN	-0.57	0.56	6.33	- + -
3-CF2CF3	1.25	0.47	9.23	+ + -
3-N=CHC6H5	-0.29	-0.08	33.01	- - +
3-CH2C6H5	2.01	-0.08	30.01	+ - +
3-P=O(OC2H5)2	-0.53	0.55	31.16	- + +
3-C7F15	2.43	0.47	35.82	+ + +



شكل (٥-١١): تصميم مركب في مكان الطاقة الحرة LFE

بطريق ما فان المشتقات الكلية مع التصميم العاملي 2^n الموجود في الشكل (٥-١١) فان تصميم النجمة Star design يعطي القيم الموجودة في جدول (٥-٦). عدد النقاط سيكون 2n +1

جدول (٥-٦): مجموعة تصميم النجمة في مكان الطاقة الحرة LFE حيث n = ٣

Design point نقطة التصميم	Lipoohilicity حب الذوبان في الدهون	Electronics الالكترونية	Size/Shape الحجم/الشكل
1	0	0	-
2	0	0	+
3	0	-	0
4	0	+	0
5	-	0	0
6	+	0	0
7	0	0	0

باستخدام المعايير الاحصائية فان قيمة +P و -P يمكن حسابهما من المعادلات ٥ ، ٦ ، ٧. في هذا المقام فان قيمة m يجب ان تكون هي نفسها كما في تصميم العوامل 2^n. لذلك فانه اذا كانت m = ١ فان نقاط التصميم لمجموعة 2^n ستكون واحد انحراف قياسي من المتوسط اما مجموعة النجم ستكون ٢ انحراف قياسي من المتوسط.

P+ = Pmean + (2m X standard deciation) **Eq.5**
P- = Pmean - (2m X standard deciation) **Eq.5**
Po = Pmean **Eq.7**

التصميم النهائي المركزي يحتوي علي الاحلالات ($2^n + 1 + 2n$). مع المعايير الثلاثة تصل الاحلالات الي (١٥). كعينة مجموعة احلال الذي فيه n عند ٠,٧٥ موضحة في الجدول (٥–٧).

جدول (٥–٧): مجموعة التصميم المركزي المركب.

Substituent الاحلال	Π	σm	MR	Design التصميم
CH2CN	-0.57	0.01	10.11	- - -
C2H5	1.02	-0.15	10.30	+ - -
COOH	-0.32	0.45	6.93	- + -
CF2CF3	1.25	0.52	9.23	+ + -
CH=CHCOCH3	-0.06	-0.01	21.10	- - +
C6H5	1.96	-0.01	25.36	+ - +
S=OCH3	-1.58	0.49	13.70	- + +
COOC(CH3)3	1.21	0.45	26.10	+ + +
F	0.14	0.06	0.92	0 0 2-
OCOC6H5	1.46	0.13	32.33	0 0 2+
OCH(CH3)2	1.05	-0.45	17.06	0 2- 0
S=O(CF3)	0.52	0.69	13.07	0 2+ 0
NHSO2CH3	-1.18	0.03	18.17	2- 0 0
OCF2CHFCL	2.12	0.28	17.30	2+ 0 0
CH=CHCF3©	0.66	0.17	15.57	0 0 0

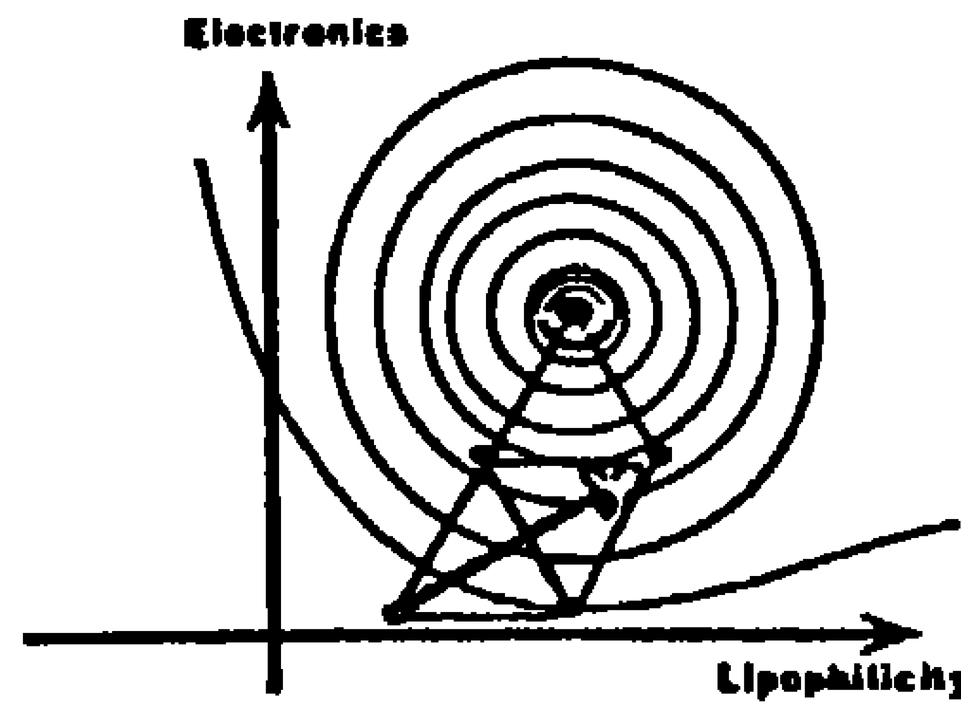
مجموعة التصميم هذه تاتي قريبة من المعيار الخاص بمجموعة الاحلال النموذجي. المعايير × و σ و MR يجب ان تغطي في العديد من الحالات كل المعايير القابلة للتطبيق حيث المجموعة يجب ان تتوزع جيدا في مكان المعيار وتغطي علي

الاقل ثلاثة انحرافات قياسية مع كل معيار وكذلك تكون العوامل متعامدة. عدد الاحلالات يجب ان يكون كبيرا بما فيه الكفاية لتجنب ارتباط الفرصة وتكون قليلة ايضا بما فية الكفاية حتي تكون قابلة للتطبيق. سهولة التخليق والثبات تحت ظروف الاختبار كلها تساؤلات يجب علي الكيميائي الاجابة عليها. لقد لوحظ وجود تصميمات اخري مشابهة وفيها يستطيع الكيميائي اختيار اخر ما توصل الية الاصدارات. تجدر ملاحظة انه في التصميم المركزي المركب فان كل معيار ممثل عند خمسة مستويـات -، + ، ٢- ، ٢+ ، صفر.

٥- التصميمات شديدة الانحدار الصاعد **Steepest Ascent Designs**

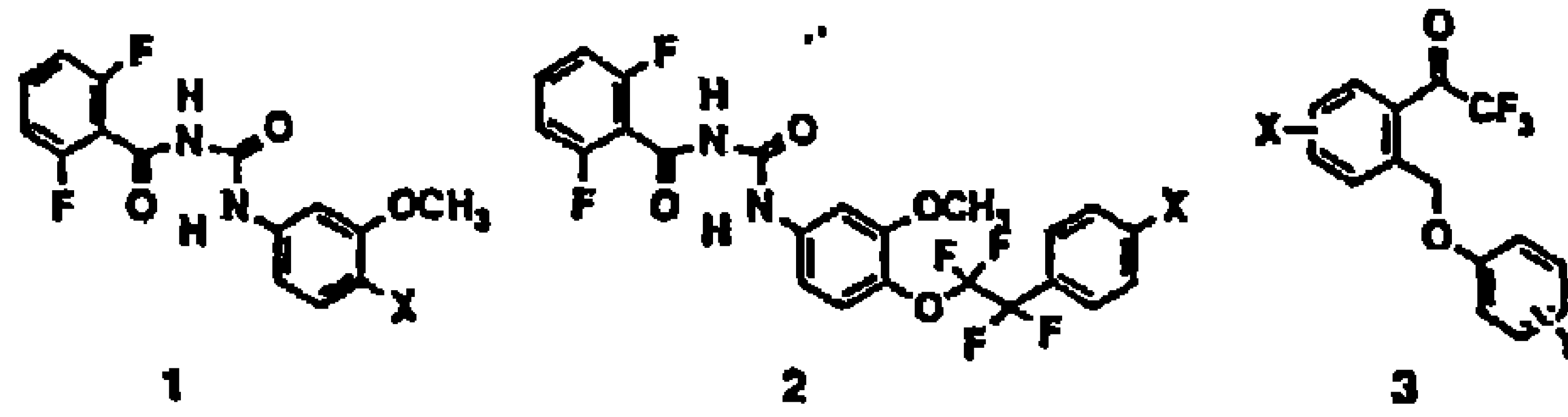
التصميمات التي وصفت تحتوي علي كل ما هو مطلوب من اهداف عن طريق خريطة لسطح الاستجابة. من الاهداف البديلة وبيساطة البحث عن احلال مناسب بصرف النظر عن نوع النموذج. التصميمات العاملة 2^n التي استخدمت كاساس في التصميمات المركبة يمكن ان تستخدم كذلك كتصميمات الانحدار الشديد الصاعد. عندما نسلك هذا الطريق تكون هناك تصميمات كافية وفعالة لكلا عمل خرائط السطح وايجاد المطلوب المناسب. هذا الاقتراب كثيف المصادر. مع ثلاثة معايير 2^n او ٨ مركبات مطلوبة المناسب. هذا الاقتراب كثيف المصادر. مع ثلاثة معايير 2^n او ٨ مركبات مطلوبة مع كل تصميم. اذا استخدمت اربعة تصميمات بالتتابع وكل منها يحيط المركب الاكثر فاعلية في التصميم السابق فانة يكون مطلوب ٣٢ مركب للوصل الي الوضع المناسب. اذا كانت الملائمة هي الهدف الوحيد المطلوب فان استراتيجيات التصميم الاكثر كفاءة يكون هو تصميم الموائمة الابسط في التتابع Sequential Simplex Optimization (SSO) لقد قدم التصميم لصناعة الدواء في عام ١٩٧٤ ولو انه قديم. الاقتراب الثابت الابسط قدم بواسطة الباحث Daruas بناء علي دراسات Nelder and Mead (١٩٦٥) هذه الطريقة تستخدم تصميم بسيط متساوي الاضلاع وقمة المثلث في سطح الاستجابة ثنائي الابعاد كمجموعة بادئة للملائمة او الموائمة.

اذا امكن موائمة النشاط البيولوجي فان الاستجابة البيولوجية عند كل قمة مثلث تقيم والموائمة تستمر بواسطة رسم خط من اضعف استجابة خلال القسم الثنائي للخط بين اعلي استجابتين للنقطة متساوية المسافة من نقطة المقطع الثنائي. الاستجابة عند نقطة الانعكاس تقيم وتستمر متابعة الموائمة حتي يصل النشاط الي الحد الاقصي. طريقة البساطة الثابتة Fixed simplex method بها بعض اوجة القصور ولكن يمكن تجنبها عن طريق تطبيق الطريقة المحورة للباحث Spendley ومعاونوه (١٩٦٣). هذه الطريقة تستخدم تصميم مرن يمكن من ضبط حجم الي قمة مساحة او سطح الاستجابة. لقد تم تقديم هذا الاقتراب لتصميم الحصول علي الدواء بواسطة Gillom ومعاونوه (١٩٧٧). لقد ثبت الفائدة العظيمة لاستراتيجية SSO عند التقييم الاولي للمركبات القائدة. الاستخدام الموصف لتصميمات SSO لهذه المركبات القائدة تتسم بالسرعة وقلة مخاطر التقييم لهذه المركبات. كما ذكر قبلا يستخدم SSO لموائمة المركب (١) الذي يحدث الخلل في تطور الحشرات disrupter-1 والذي اعطي زيادة في الفاعلية ٣ مرات مع تخليق المركبات فقط.



شكل (٥-١٢): تطور وتقدم تصميم SSO في الماكن ثنائي الابعاد.

المبيد الحشري (2) ومبيد الحشائش (3) تم موائمتهم باستخدام استراتيجيةSSO. في كلا الحالتان وجد ان المركب الاكثر نشاطا عضو في المجموعة الاساسية من خلال تجهيز عدد صغير من المركبات خارج نطاق النموذج الاولي البسيط.



❖ الاستنتاجات *وخلاصة القول:* حديثا تمت الاشارة الي اربعة حالات ساهمت فيها العلاقة QSAR في اكتشاف مركبات تجارية في مجالات الصيدلانية والكيميائيات الزراعية. خبرة كاتب المقال تمثلت في اختراع مبيد bifenthrin حيث كان QSAR هو الاستراتيجية السائدة التي تحقق الهدف والذي يستند علي وسائل المساعدة في التصميم بالحاسب الالي واكتشاف المركبات التجارية. اذا كان هذا هو الاسهام الوحيد لهذه الاستراتيجيات لكانت كافية لتاكيد فوائدها ومردوداتها العلمية والتطبيقية والتجارية. هذه ليست الحالة او الوضع. عندما تجري برامج الكشف تحت مظلة الاستراتيجيات الموصفة للعلاقة QSAR تتحقق فوائد اخري منها:

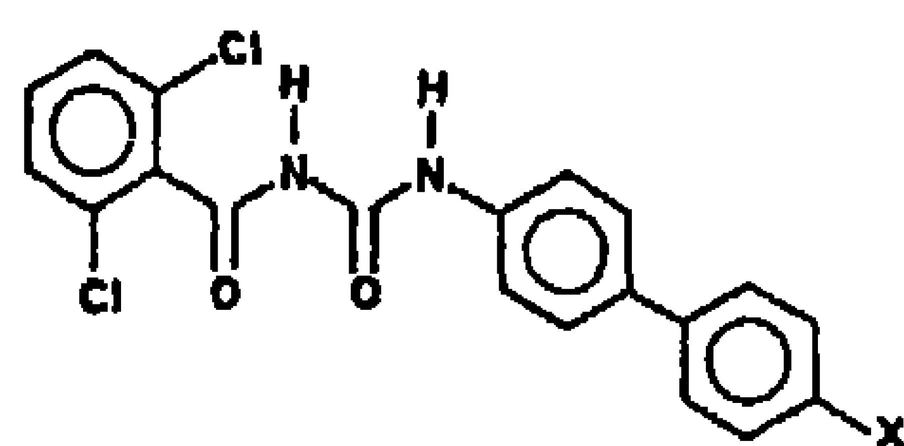
- الاقتراب التنظيمي Systematic approach: نظام اداري يوضع خصيصا للمشروعات.
- الكفاءة Efficiency عدد المركبات المطلوبة لتقييم امكانية تقليل المجالات القائدة.
- الفهم القريني Contextual understanding تسهيل تمييز المخرجات وهي تفيد في الحصول علي مركبات قائدة جديدة.
- موائمة الفاعلية / الاختيارية : بمجرد وضع النموذج يمكن التنبؤ بالفاعلية واختيار الاساس.
- موائمةالخصائص الزراعية الحركية: يمكن ان تستخدم النماذج لاختيار افضل المركبات للاداء الحقلي.
- معرفة وتحديد متي نتوقف: معايير القرارات المبكرة عن قيمة المجالات الرائدة المتاحة.
- المركبات الرائدة الجديدة New leads: فهم ميكانيكية الفعل وتركيب الهدف يمكن ان تستخدم لتصميم المركبات الجديدة.

REFERENCES

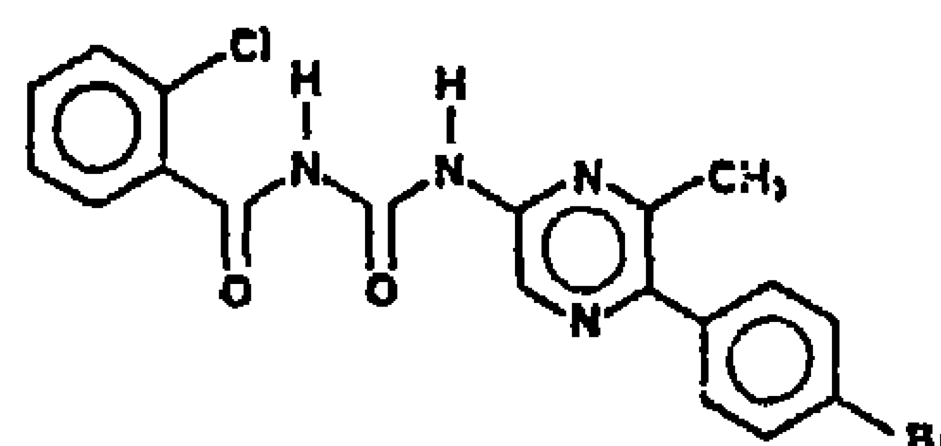
1) C. Hansch and T. Fujita. 85, (1964) 1616 -1625 .
2) S. M. Free and J. W. Witeon, J. hd. Chgm- Z, (1984) 395 - 399 .
3) A. Goldbhn. M. Yoshimoto and C. Hanscti, J. AQOC. Food Chem. 22,11581) 277 - 268.
4) C. Hansel S- H. Unger and A. B. Forsylhe. J. Med. Cbem.. Ifi, (1973) 1217.
5) P. N. Crag. J. Med. Cnern. 44. (1971) 663.
6) R. Woollen. R- Crarfield. G- C. Sheppey and P. J. Goodiort. J.Mgd.Chem-. .18. (1975) 607.
7) K. R. H. Vfooidridge. Eur J Med Chem.. 15. M980) 63.
8) Y. C. Martn and H. N. Parkas. J, Mod. Chem. 22. (1979) 784.
9) S. H. Broois. Qografions;. L (1959) 430 .
10) E. L RurYrnef and D. S. Pylcus. J A(.iric. Fcoj Chem. (1531) 1118--1122.
11) J. G. TopFss. J. Med. Chem. (1972) 1006 -
12) E- L Pturmef. In Reve-s in Computational Chemistry. K.B- Upkowfez and D. B, Boyd(ed.),p. 119-163. VCH Pubrs^efS. Inc.. Ne-v York (1990).
13) C. Takaya-ra and A- Furmarni. Peptic. Bocrp. PhYSipL 12. (1979) 163 -171 .
14) T. M. Bustard. J.Med. Cyn,. L (1974) 777 - 778.
15) E. L Plurmef, In Pestc*d2 SynUiesis TTyough Rational Approaches. P. S. Magee, G. K. Kohn and J. J. Menn (ed.). p. 295 - 320. American Chemcai Society, Washington (1S84).
16) V. AusieL Mgd.Cnyn.. .H, (1982) 333 –
17) V. Auslel. Jr. J. Mod. Chem.. IZ, (1952) 9 -16.
18) V. Auslel, Ouantrtative Approaches lo Drug Design. J. C. Dearden (ed.), p. 223 - 223. Eteevier Scie-xa Publishers, ArrtSlerdam (1933).
19) C. K. Bayrc and I. B. Rubh- Oegrfiqld Bgch. Ffor'KJa. (1936) 205.
20) G. B. Dantzjg. princeten. (1963).
21) F. Daivas. J Ued. Chgm.. 11 (1974) 799 - &04 .
22) J. A. Nelder and R. Mead. Computer j.z (1965) 308 .
23) W. Spendiey. G. R. Hexl anj F. R. Himsworth Technometics. (1952) 441.
24) R. D. Giltom, W. P. Purcell and T, R. Bosin, Eur. J. Mod. ChefTL. 12. (1977) 187.
25) E. L. PhJmmer. A. A. Uu and K.. A- Simmons. in Peslidde Science and Biotechnology: Proceedings of the si)dh 1UPAC Congress (Peslictcie Chamislry. R. Greenhaigh and T. R. Roberts (ed.),. p. 65 • 68, BlackweB Soentiic Publtcatons, Oxford (1937).
26) E. L Plummer In Boactive Mechanisms: Proof. SAR and Preston. P. S. Magee, J. Block and D.. Ihenry (ed).p. 157-163, American Chemical Society, Washington (1989).
27) W. A Baver. J. A Dixson, W. D- GraveBe. B. P. HaEog. G- R. Peiere, E. L PhJmmer. M. J. Plummer.. R. J. Sd^riidt, D.A. Shaw, K. A- Sim-noos and c- A. Websier. maQUFC^Pl, in prepararfon. (1990).
28) D. B. Boyd. In Rev. CorrpLrt. Chem.. K. B. LipkOA-tz and D. B- Boyd (ed.). p. 355 - 371, VCH Publishers, Inc-. New York (1990).

ثالثا: استخدام اقتراب الموائمة البسيط المتتابع في تصميم الحصول علي المبيدات
The application of sequential simplex optimization to pesticide design

خلال الدراسة التي اجريت في معامل مؤسسة FMC عن كحولات بيرثرويدز ثنائي الفينيل اكتشف الفريق البحثي ان نشاط الاسترات المجهزة في هذه الكحولات تتاثر بوجود احلال في الوضع اورثو. عندما اعلن ان مشتق البيرازين (2) لمركبات البيفينيل الاصلية لشركة فيليبس دوفار (١) كانت تحفز بالمثل مع اضافة احلال الميثيل في الوضع اورثو تولد الشك لدي الفريق البحثي نفس الظاهرة. لقد تاكد ان هذا هو المكان المناسب لاستخدام استراتيجية الموائمة مثل SSO تمشيا مع اهتمامات الشركة بتجديد افضل المركبات بدون انفاق كبير او استثمارات علي المصادر المختلفة للفهم العلاقة بين التركيب والفاعلية. المحاولات الاولي في هذا الاقتراب كانت تركز في البحث عن الاحلال المناسب في الوضع اورثو في الحلقة العطرية الاولي. سهولة التخليق اخذت في الاعتبار عند اختيار البيرولات ٣ لنمذجة البيفينيل



1
X = H, Cl, Br, NO2
(PHILIPS - DuPHAR)



2
(ELI LILLY-EL494)

لقد بدأنا العملية بتجهيز المركبات التالية:

X	Pi	Sigma (para)	LC50 (ppm)
OCH3	-0.02	-0.27	2.3
CN	-0.57	0.66	26.8
CF3	0.88	0.54	9.8

انعكاس البساطة كانت الي Pi=1.43 و Sigma= -٠,٣٩. مجموعة OCH(CH3)2 لها Pi=١,٠٥ و Sigma= -٠,٤٥ وبعد ذلك جهزت. هذا المركب

له تركيز نصفي قاتل LC50 اكبر من ١٠٠ جزء في المليون. اعادة تطبيق البساطة يؤدي الي عودة الانعكاس الي نقطة البداية الاصلية. خداعا او رغبة في فضول عدم مقدرة الاقتراب البياني SSO في تحسين النشاط البيولوجي ث تجهيز مجموعة من ثمانية مركبات وتم تعريضها للتحليل التقليدي للانحدار (الشكل ٥-١٤). لقد وجدت معظم العلاقة المؤثرة والفعالة مع R و B1 مع استمرار موائمة مشتقات البيفينيل دايفلوبنزيرون ثم مراجعة الاهتمام ناحية التراكيب الممثلة (٤) مع موائمة فعالية سلاسل المشتقات ٤ مع مسك الثابت المناسب 3-OCH3. مرة اخري ثم اختيار استخدام Sigma P , Pi علي انهما المعياران.

3

X	SAW DIET LC50 (ppm)
OCF2H	11.1
OCH3	2.3
CL	5.6
CN	26.8
CF3	9.8
CH3	7.3
H	58.7
OC2H5	11.0
$\text{Log}(1/LC50) = -6.6\,R - 2.7$	
$N = 8 \quad r^2 = 0.38 \quad s = 0.833 \quad F = 3.6$	
$\text{Log}(1/LC50) = -9.9\,R + 2.4\,B1 - 6.4$	
$N = 8 \quad r^2 = 0.85 \quad s = 0.444 \quad F = 14.4$	

شكل (٥-١٣) : التحليل التقليدي للانحدار

لقد تم تجهيز الثلاثة مركبات الاولي علي النحو التالي: لقد تمكن البحاث من تجهيز مشتق

X	Pi	$Sigma_p$	LC_{50}(ppm)
C=O(CH3)	-0.64	0.50	>200
CF3	0.88	0.54	0.15
OCH3	-0.2	-0.27	1.70

t-BUTYL (Pi=١,٩٨ ، SigmaP=-٠,٢٠) استجابة للانعكاس الي Pi=١,٥٠ و Sigma=٠,٠٤. المركب كان له تركيز نصفي قاتل LC50 =٠,٤٣ جزء في المليون. الانعكاس في هذه المركبات ظهر في منطقة (Pi=٢,٨٨ ، Sigma =٠,٦١) حيث لم توجد احلالات صالحة. حيث انه لا يوجد احلال معقول للهدف الثاني المتنبأ به تم تجهيز مجموعة من ٢٢ مركب (الشكل ٥-١٤) وعرضت لتحليل الانحدار القياسي. بالاضافة الي المركبات ذات التركيب (4) ثم الاستنتاج بان هذه المركبات المشتركة في هذا التحليل ضمن سلاسل من مشتقات 2-cl (5) قد اخذت في التخطيط والاعتبار.

لقد وجدت علاقة او اعتماد واضح للنشاط الحيوي علي Pi و R. في هذا المجال فان الاقتراب البياني SSO في البعدين Sigma , Pi يظهر استجابة طالما كانت R $Sigma_p$ للمجموعة المستخدمة يرتبطا بشكل كبير معا (R^2 = ٠,٦١). لقد اظهرت هذه الدراسات ان التمثيل البياني SSO نتعرض لاختيار الفرصة للاماكن الطبيعية الكيميائية المناسبة (Pi-Sigma ، F-Sigma ، MR-Pi ... الخ). حيث ان النشاط الفعال قد تكون وظيفة الاتزان المحب للدهون (Pi) والالكترونية (Sigma او F,R) والتاثيرات الاستراتية (MR او L و B1 و B4) ثم اختيار اجراء SSO لكل المناطق الرائدة ضد المعايير التي تمثل كل العوامل الثلاثة. هذا يتطلب استخدام امكانيات الحاسب الالي حتي تحدث المواثمة كما في العديد من حالات السبعة ابعاد. لقد قام كتاب هذا المقال بذكر هذا البرنامج واعتباره في نظام العلاقة QSAR. حيث ان النظام صمم كي يستخدم بواسطة كيميائي المعامل مع الحد الادني من المساعدة من قبل خبراء QSAR فان واحد من المعايير الاولية للتوافق مع النظام المعمول به هو صداقة المستخدمين. لقد قام البحاث بادخال عملية SSO والذي فيها تم اختيار مجموعة من المركبات من خلال التحليل المتجمع ومنها.

H, C1 C=OC6H5, N(CH3)2, OnC5H11, CH(CH3)2

Z	X, Y = F	X = CL; Y = H
-H	0.20	3.0
-OVH3	1.70	20.0
-F	1.40	3.2
-CL	0.15	0.15
O-CCH3	>200	110.0
-CF3	0.15	0.20
-CH2CH3	0.30	0.25
-BR	0.45	0.40
-OCF2H	0.20	0.45
-C(CH3)3	0.43	11.00
-CN	0.25	2.00
-OCF3	-	0.67

Log (1/LC50) = 3.6 R + 2.6 pi – 1.6 pi^2 + 1.5 2.6 – 2
N = 22 r^2 = 0.745 s = 0.999
F = 12.4 Optimum pi = 0.8

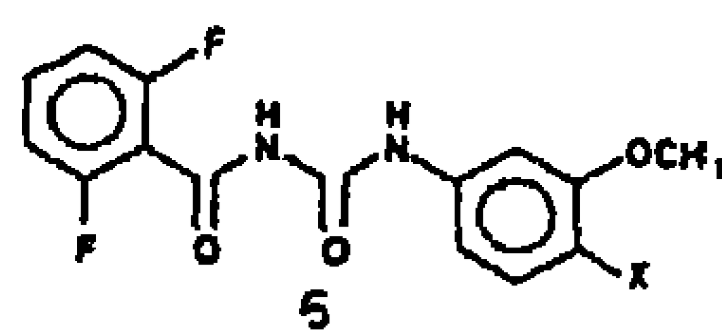
شكل (٥-١٤): مجموعة من المركبات ذات الاحلالات الخاصة

لقد تناولت البرامج السؤال عن ترتيب المركبات بالاحلال وما بعد حسابات الناتج البسيط ونقطة الانعكاس مما دعا البحاث كاتبي المقال الي البحث في بيانات مجموعة مكونة من ٥٠٠ احلال مع تلك التي لها معايير تقييم مصممة. بدلا من البحث عن قيمة خاصة لكل معيار وهو البحث عديم الجدوي فان مدي من + او – ٥٠% من القيمة ثم بحثها (تم ضبطها حتي ٢٥% للقيم الصغيرة جدا). في النهاية فان قائمة من الاحلالات الفعالة متاحة للكيميائي للتقييم. عملية اقتراب SSO عدم استمرار تخزين البيانات المطلوبة في دوسية حتي يمكن رجوع الكيميائي اليها عند الحاجة.

البرنامج عبارة عن ادخال القواعد التي وضعت بواسطة Gillom ومعاونـــوه (١٩٩٧) من دراســـات Morgan and Deming (١٩٧٣) و Nedler and Mead (١٩٦٥). نتيجة لهذا الاقتراب فان البساطة امتدت وتم تخزين كل البيانات الموثقة والمعاكسة بناء علي تاريخ الحركة السابق للموضوع. لقد اقترح امتداد مظلة البرنامج بواسطة جيلوم واخرون، ريمنج واخرون كوسيلة لتحفيز واسراع عملية الموائمة في اتجاه الاقتراب المسمي الانحدار الشديد الصاعد والذي سبق الاشارة اليه في الجزء السابق. بينما الامتداد ذو المرتان في حالة ما اذا كانت البساطة الاصلية كبيرة يمكن ان تنتج في التحرك خارج مكان ارتباط المعيار تحت الاعتبار. للتغلب علي هذه الصعوبة اضاف الباحثون اختيار الامتداد من القيمة التي تم اختيارها بواسطة المستخدم بين ١,٠ و ٢,٠ (في الغالب تستخدم القيمة ١,٢٥). يستخدم هذا البرنامج الان لتناول العديد من المشاكل. من احدي المشاكل مجموعة مشتقات الدايفلوبنزيرون المرتبط بالبيفينيل بنزويل يوريا الذي بدأ به تطوير البرنامج. المركبات ذات التركيب العام (6) تم تجهيزها. لقد انحرف الباحثون عن المجموعة الاساسية باستخدام OCH(CH3)2 بدلا من H(CH3)2– الاحلال بسبب قيود التخليق (شكل ٦-١٤).

القرار الخاص باستخدام مجموعة الاحلالات بناء علي التحليل العنقودي Cluster analysis يعتمد علي مفهوم ان البعض لا يحبون فقد اوغياب المناسب في حالة ما اقترب من حواف مكان المعيار المشتركة في مجموعة الاحلال الاولي. لسوء الحظ فان النتائج يستحب ان تكون كما في الانعكاس الاول ولكنها خارج مكان او نطاق المعيار المحدد. في الواقع هذا ما جري ملاحظتة مع هذا الاقتراب. مع اتباع قواعد Gillom ومعاونوه تم وضع قيمة منخفضة لهذا الانعكاس ونقطة موضعة واستمراريتة. المركب التالي الذي جهز SCF3=X كان له تركيز نصفي قاتل LC50=1ppm بينما المركب التاسع في المجموعة X=CF3 كان اكثر فاعلية بمقدار ١٠٠٠ مرة عن المركب الاصلي عديم الاحلال في السلاسل المخلقة. عند هذه النقطة صادفت الباحثين صعوبات في العملية حيث اتجهوا نحو الاحلالات التي تنطبق علي

قيمة الانعكاس. في هذه الحالة تم تقدير القيم F و R بناء علي احلالات المشتقات في مجموعة البيانات المتوفرة وتم حساب Pi باستخدام برنامج ClogP الذي طور بواسطة Leo and Hansh (١٩٨٤). لقد تم حساب قيم L , B1 من تحوير البرنامج الاصلي STERIMOL (المرجع رقم 9). الخطوتان التاليتان لم يزيدا من الفاعلية مما ادي الي الاقتراح بان مستخدمي البرنامج وصلوا لحد الكمال والموائمة المناسبة.



X	Pi	F	R	L	B1	CL-LC50Diet
-C=OC6H5	1.05	0.30	0.16	4.57	2.35	500.0
-H	0.00	0.00	0.00	2.06	1.00	300.0
-N(CH3)2	0.18	0.10	-0.92	3.53	1.50	100.0
-OCH(CH3)2	0.85	0.30	-0.72	4.59	1.35	20.0
-CL	0.71	0.41	-0.15	3.52	1.80	15.0
-OnC5Hll	1.55	0.25	-0.57	8.11	1.35	8.0
No Subst.	0.27	0.12	-1.1	4.15	0.44	350.0
-SCF3	1.44	0.35	0.18	4.89	1.70	1.0
-CF3	0.88	0.38	0.19	3.30	1.98	0.3
-SO2C2F5*	1.71	0.73	0.26	5.16	1.16	1.5
-SOC3F7	1.55	0.80	0.14	6.76	2.21	0.5
*F,R VALUES ESTIMATED القيم المقدرة pi VALUES CALCULATED USING LEO'S CLogP القيم المحسوبة L,B1 VALUES CALCULATED USING STERIMOL القيم المحسوبة						

شكل (٥-١٥): مركبات مخلقة من مشتق الدايفلوبنزيرون

خلاصة القول ان برنامج الموائمة المتتابع البسيط يعتبر وسيلة استراتيجية هامة في مجال الاكتشاف السريع للمبيدات. من الواضح ان الطريقة يمكن ان تحرك برامج التصميم نحو تحقيق الفاعلية المناسبة مع اقل تكاليف. من نقاط قوة هذا البرنامج امكانية

استخدامه لموائمة متغيرات عديدة عن طريق استخدام معادلات الترتيب. كذلك للبرنامج ميزة توفير مدخلات الاختبارات وهي من النواحي المحددة في الصناعة. من العيوب والضعف عدم استمرارية العملية وصعوبة تخليق المستهدف مما يعني طول الوقت من البداية وحتي الموائمة. من اكبر الصعوبات محدودية الاحلالات مع المعايير الواضحة مع انعكاس النموذج البسيط. هذه الصعوبة موجودة بشكل واضح في اقتراب QSAR ولكن يمكن التغلب عليها عن طريق زيادة الاحلالات في مجموعة البيانات.

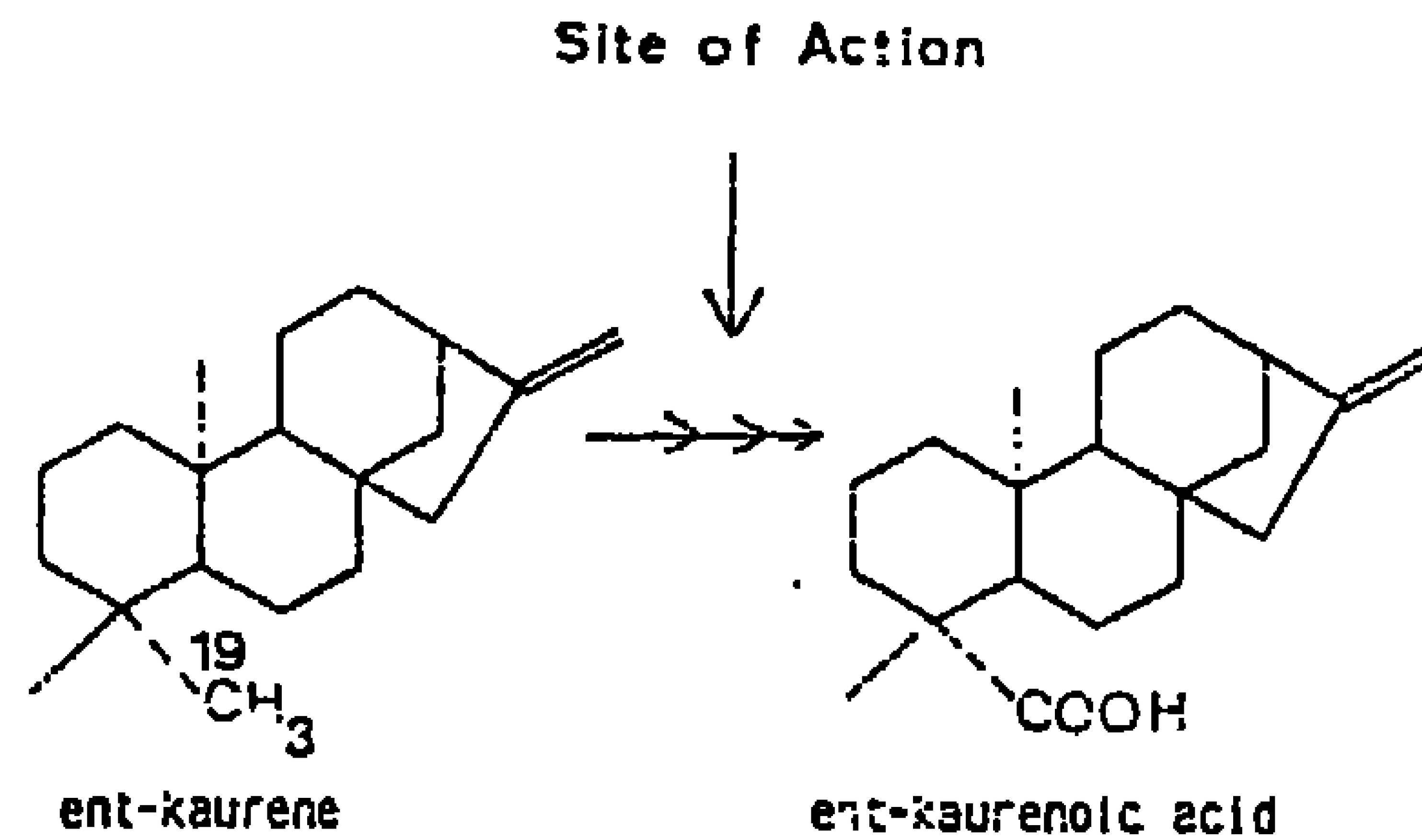
REFERENCES

1. F. Darvas, J.Med. Chem., 17, 799, (1974).
2. R.D. Gillom, W.P. Purcell and T.R. Bosin, Bur. J. Med. Chem., 12, 187, (1977).
3. E.L. Plummer in Pesticide Synthesis Through Rational Approaches, P. 97, P.S. Magee, C.K. Kohn an J.J. Menn Eds., ACS Symposium Series No. 255, American Chemical Society, Washington, D.C. (1984).
4. J. L. Miesel U.S.P. 4.160.834 (July 10, 1979).
5. K. Wellinga, r. Mulder and J.J. van Daalen, J. Agr. Food Chem., 21, 348.993 (1973).
6. S.N. Deming and S.L. Morgan, Anal. Chem., 45, 276 (1973).
7. J. A. Nelder and R. Mead, Computer J., 7, 308, (1965).
8. A.J. Leo in Pesticide Synthesis Through Racional Approaches, p 213, P.S. Magee, C.K. Kohn and J.J. Menn Eds., ACS Symposium Series No. 255, American Chemical Society, Washingtion, D.C. (1984).
9. A. Verlopp, W. Hoogenstraaten, J.A. Tipker in Drug Design, Vol. 7, Chapter 4, E.J. Ariens, Ed., Academic Press: New York, N.Y. (1976).
10. A.J. Hopfinger, J. Am. Chem. Soc., 102, 7196, (1980).

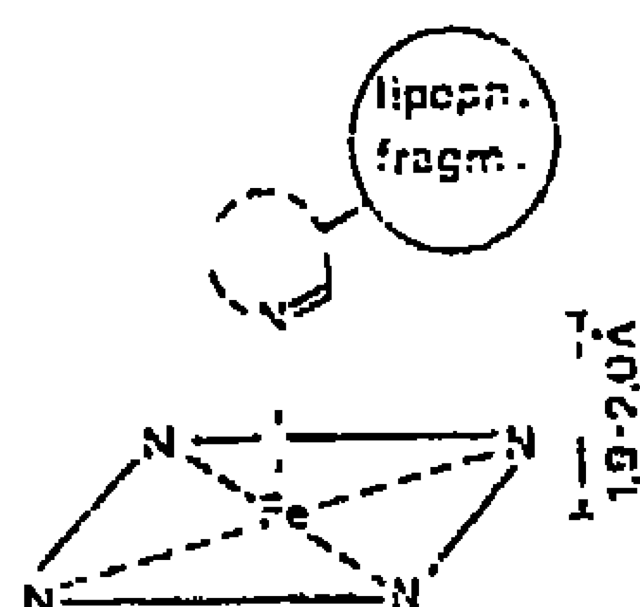
رابعا: النمذجة الجزيئية المؤازرة بالكمبيوتر: وسيلة لاعتبارات التركيب- الفاعلية لمثبطات الاكسدة الانزيمية لمركب انت-كوارين وحتي حمض انت

Computer assisted molecular modeling (CAMM)
A tool for structure-activity considerations of inhibitors of the enzymatic oxidation of ent-kaurene to ent-kaurenoic acid

عدد من المثبطات المختلفة (ترايازولات، بيريديمينات، داي ازتينيات) للسيتوكروم P-450 التي تعتمد علي اكسدة ent kaurenoic, ent-kaurine معروفة. الشكل (٥-١٦) يوضح مكان فعل المثبطات في نوع الازول. النشاط التثبيطي لهذه المركبات تم قياسة في تجهيزات الخلايا الحرة للاندوسبرم لنباتcucurbita maxima كما وصفه الباحث Graebe (١٩٧٠). هذه البيانات من التجارب خارج الكائن الحي in vitro ترتبط جيدا بالقياسات في داخل الكائن in vivo لتنظيم النمو لنباتات ذوات الفلقة الواحدة والفلقتان. القياسات الداخلية لتنظيم النمو تعكس خليط من العوامل (الامتصاص-الانتقال-التمثيل ... الخ) بينما البيانات الخارجية ترتبط بدرجة كبيرة مع النشاط الداخلي intrinsic وهو قابلية الارتباط للمستقبل receptor. الشكل (٥-١٧) يوضح عناصر تحت تركيبية شائعة لمثبطات الجبريلين ومثبطات نظام انزيم سيتوكروم-٤٥٠ الفطري والذي يحفز فقد الميثيل في الكربون - ١٤ للانوسيترول.



شكل (٥-١٦): مكان فعل مثبطات من النوع(ازول) في مسار التخليق الحيوي للجبريلينات



شكل (٥-١٧): الميكانيكيات المقترحة لفعل المثبطات من الازول.

هدف هذه الدراسة يتمثل في استخدام بيانات التجارب الخارجية in vitro كاساس لطرق النمذجة الجزيئية المؤازرة بالكمبيوتر (CAMM) بغرض:

- اكتشاف درجة التباين للشق المحب للدهون Lipophylic moiety.
- مقارنة الصفات العامة للشقوق المحبة للدهون للمثبطات القوية مع المواد الوسيطة الطبيعية.
- مناقشة المخرجات التجريبية التي توجد في المركبات غير متجانسة الحلقة المختلفة التي تحمل نفس الشق المحبة للدهون ذات الشدة المقارنة.

الجداول (٥-٨ ، ٥-٩) توضح التراكيب التي شملتها الدراسة والانشطة خارج الكائن in vitro. الاختلافات في التركيب تتضح عندما تمت مقارنة قيم التثبيط النصفي I-50 والتي تقع جميعها في المدي ١-٥٠ = ١٠^{٨} وحتي ١٠^{١٠} مول/لتر في محاولة لايجاد الصفات الشائعة بين التراكيب مما ادي بالمؤلفون الي عمل هذه الفرضيات:

- ذرة النتروجين المرتبطة بالهيماتين hem في المثبطات المختلفة قد او يجب ان تكون مرتبة ومركبة جيدا.
- جميع المركبات الحلقية غير المتجانسة يجب ان تقع في نفس المستوي.
- حيث ان المشابة enantiomer (35) للمركب pp-333 و s-3307 فعال افترض ان المركبات ٤، ٥ يجب ان يكون عندها تجانس (s) عند الكربون (3).

- المركبات pp-333 و CGA 143376 تحتوي علي مركز متجانس ثاني عند الكربون (٢). لقد تم اختيار الكيمياء الفراغية (S) للكربون (2).

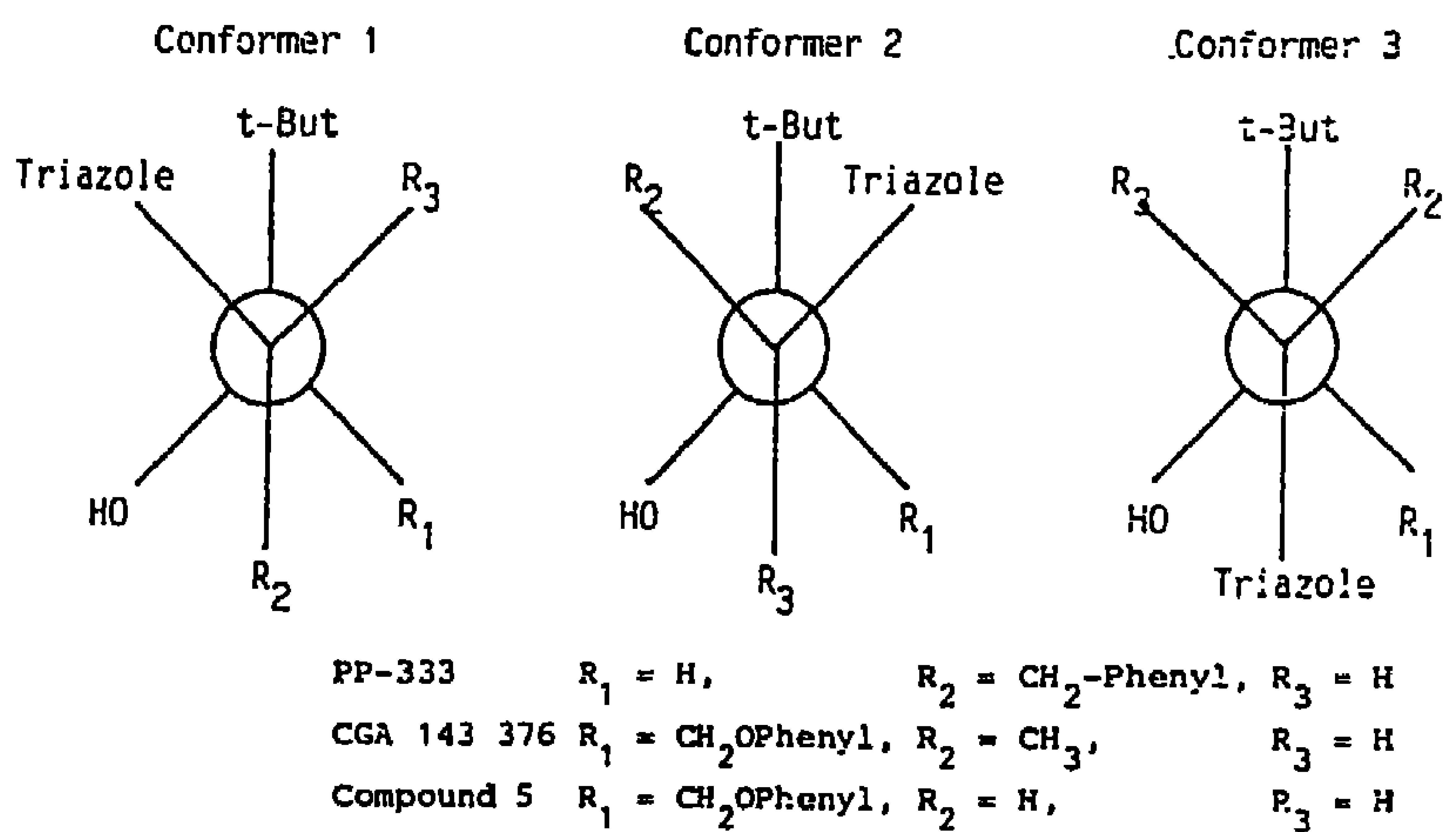
جدول (٥–٨): قيم التثبيط النصفي I-50 للمخلوط الراسيمي للمثبطات المقاس في تحفيز الخلايا الحرة للاندوسبرم في Cucurbita maxima

Structure	Common Name (Comp. No.)	I-50 (M)
[illegible]	PP-333 Paclobutrazol (1)	$4.5 \pm 1.5 \times 10^{-9}$
[illegible]	S-3307 Uniconazole (2)	$4.2 \pm 2.4 \times 10^{-8}$
[illegible]	BAS 105W Tetcyclacis (3)	5.0 [illegible]
[illegible]	CGA 143 376 (4)	$1.9 \pm 0.5 \times 10^{-9}$

التحليل الخاص بالتناسق والترتيب للمركبات ١ و ٢ و ٤ و ٥ Conformotional analysis لكي نقارن بين المركبات ١ ، ٢ ، ٤ ، ٥ (جدول ٥–٨ ، ٥–١٠) ثم حساب هندسة الطاقة الدنيا لكل تركيب انتج بواسطة الدوران حول روابط الكربون C(2) – C(3). في هذه الحسابات تم تثبيت الرابطة ك (٢) – ك (٣) وكل الروابط الدائرية الباقية تبحث عن تركيب ادني طاقة باستخدام حسابات الميكانيكيات الجزيئية. في الخطوة الاخيرة فان هندسة الميكانيكيات الهندسية كانت ملائمة باستخدام حسابات MNDO. رؤي ينومان وطاقات MNDO لثلاثة متناسقات من المركبات ٤,١ و ٥ موضحة في الجدول (٢). الحسابات اقترحت ان المركبات ٤ ، ٥ توجد في الثلاثة متناسقات الكلية بينما المركب (١) pp-333 يوجد كمتطابقات

للمركبات ١ ،٣ وليس المركب (٢) وهو ٥,٥ كيلوكالوري فوق المطابق ذو الطاقة الاقل. اذا كان المركب pp-333 فعال نفترض ان المطابق (٢) ليس المطابق الفعال. بعد ذلك تم استكمال العمل علي المطابق والمتناسق (١)

جدول (٥-٩): الطاقة المحسوبة لمطابقات واقران المركبات ١ و ٤ و ٥



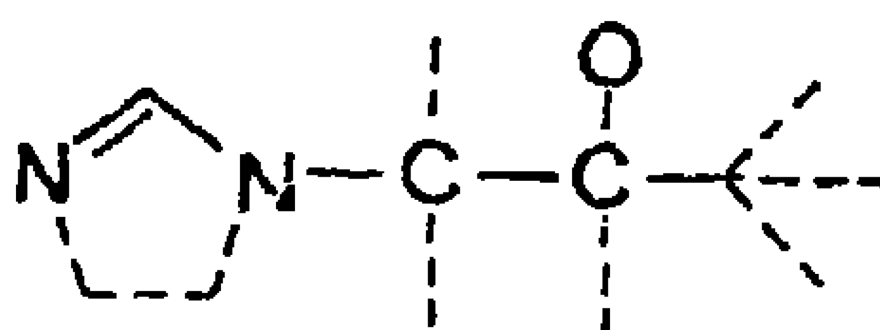
	Conformer 1	Conformer 2	Conformer 3
PP-333	31 Kcal/mol [1)]	36.5 Kcal/mol	31 Kcal/mol
CGA 143 376	-28.6 Kcal/mol	-28.3 Kcal/mol	-29.2 Kcal/mol
Compound 5	-31 Kcal/mol	-31 Kcal/mol	-32.2 Kcal/mol

1) crystal structure: 31.4 Kcal/mol

☒ اوضاع متميزة سوبر للمثبطات Superpositions of the inhibitors

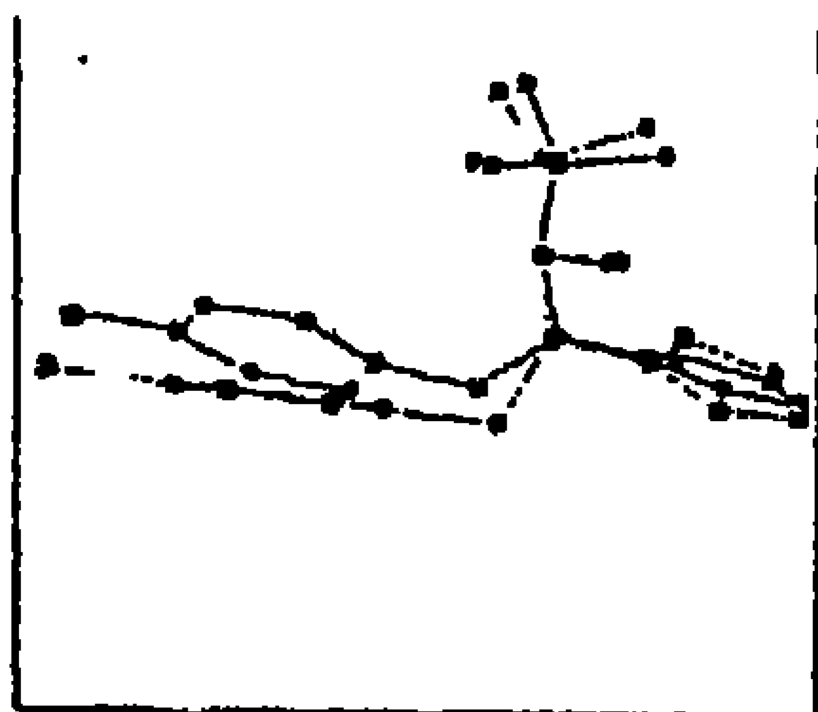
باستخدام الاساس الموضح في الشكل (٥-١٨) فاننا نرتب او نخدع المركبات pp-333 ، s-3307 ، CGA143376. توضح الترتيبات الفائقة السوبر للاوضاع ان مجموعات الفينيل علي PP-333 , S-3307 تخدع جيدا (الشكل ٥-١٨) ولكن مجموعات الفينيل علي pp-333 , CGA143376 لا تخدع مع تكاليف الطاقة الاقل

من ٥ كيلوكالوري (الشكل ٥-١١). لقد تم خداع CGA143376 علي المثبط المحدد او الحاد BAS 106W. الشق C(3)-CH2-O-PH CGA143376 يلتف لولبيا لكي يعظم التداخل علي الجزيئين المعرضين لتكلفة طاقة ٢ كيلوكالوري (الشكل ٥-٢١).



Assigned backbone for
PP-333, S-3307, CGA 143376

شكل (٥-١٨): الهيكل الاساسي للمركبات المدروسة



PP - 333, S - 3307

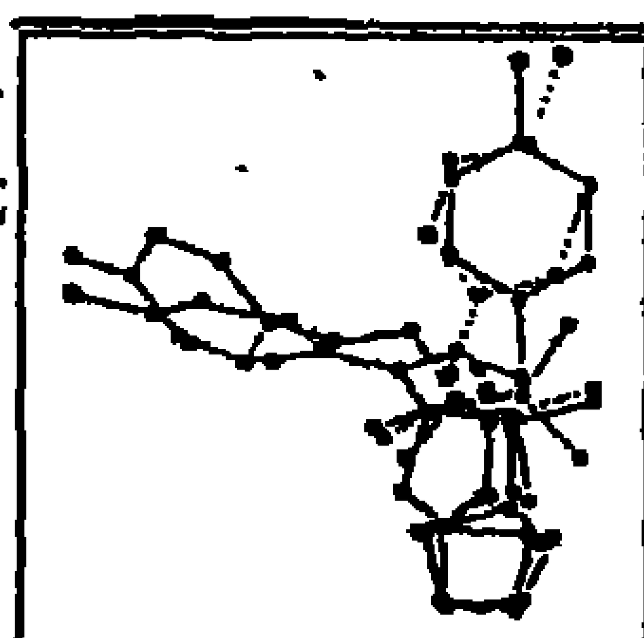
شكل (٥-١٩): المركبات المدروسة

خلاصة القول ان الحجم المشترك للمثبطات ادي الي الاقتراح بوجود موقعين علي الاقل لارتباط الفينيل.



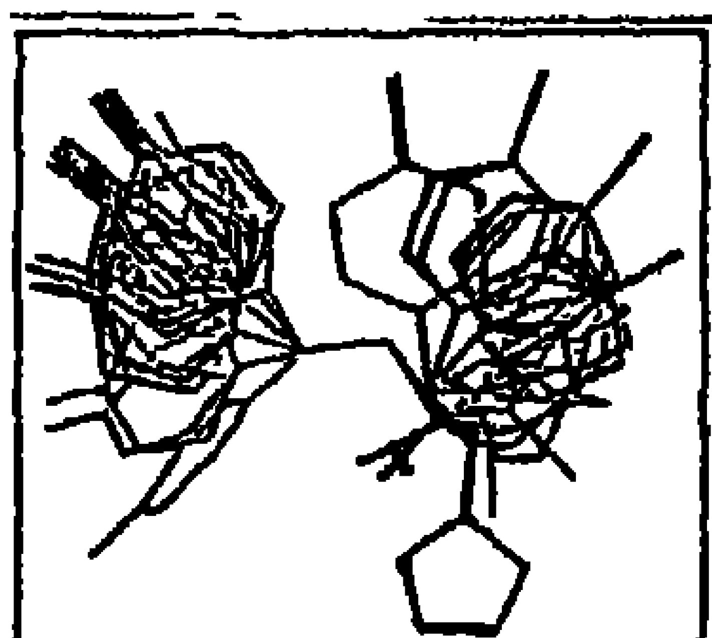
Difference volume
inhibitors - ent-kaurenol

شكل (٥-٢٢)



PP-333, S-3307
BAS 106W, CGA 143376

شكل (٥-٢١)



CGA 143376, PP-333

شكل (٥-٢٠)

☒ وضع السوبر للمثبطات مع ent-kaurenol:

الفرضيات الموضوعة:

١. لقد تم ترتيب الوسيط والمثبطات بحيث تحقق اقصي تداخل في الحجم.

٢. `N-4 علي الترايازولات وواحد من النتروجينات علي حلقة الداي ازينين وضعت في منطقة الرابطة C(19)-O علي ent kaurenol كما اقترح بواسطة مارشيختون للانواستيرول والازول من المبيدات الفطرية (المرجع-٤). Ent-kaurenol يغلف بالمثبطات. كما هو واضح من الحجم المختلف (شكل – ٥-٢٢) فان الحجم المشترك للمثبط يعتبر اكبر عن حجم الوسيط الطبيعي. من الصعوبة بمكان الحصول علي تخمين تفصيلي عن مواقع الارتباط علي الموقع النشط لانه لا يعرف الا القليل جدا عن التفاعل الانزيمي والانزيم نفسه.

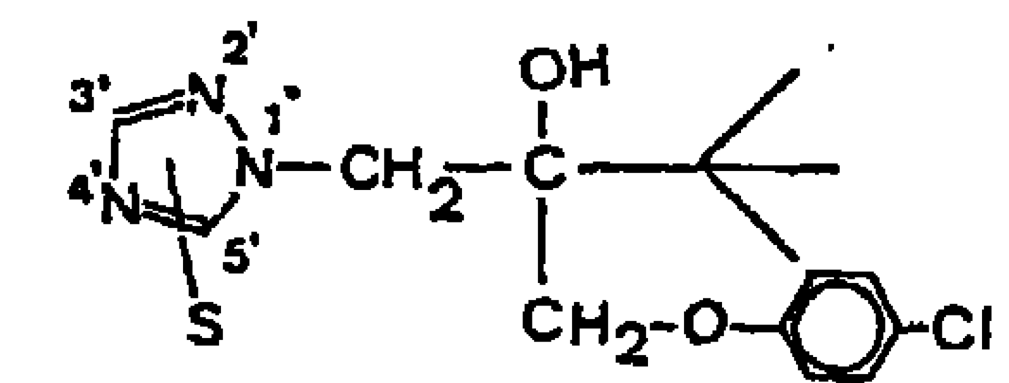
☒ **المقارنة بين المثبطات القوية والضعيفة**

Strong and Week inhibitors

المركبات ذات الاحلال علي حلقة الترايازول في الوضع -٣ او -٥ ذات مقدرة تثبيطية ضعيفة جدا (جدول ٥-١٠). الشكل (٥-٢٣) يوضح الوضع السوبر لمطابقات الطاقة الدنيا للمركبات ٥ ، ٦ ، ٧ والحجم المختلف وفيه يظهر بوضوح ان المركبات غير الفعالة ذات حجم كبير يلي ذرة النتروجين التي تكون المعقد مع ذرة حديد الهيم. المركبات ٨ ، ٩ فيها احلالات – `5 علي حلقة الترايازول. عندما تقارن مع المركبات فان المركبات الخمسة الاحلالية التي بها حلقة الترايازول تدور خلال ^{o}٣٠ درجة (9). ^{o}٢٤م (8). الحجم المختلف واضح في الشكل (٥-٢٤). عدم الفاعلية في المركبات ٨ ، ٩ قد ترجع لهذا الحجم الاضافي الذي يخفي ارتباط قوي او قد يرجع الي دوران الترايازول. تحليل تراكيب البللورات الحلقية غير المتجانسة للبورفيرين اظهرت ان الزاوية Φ تسقط او تقع في نطاق المدي صفر^{o} – ^{o}٢٠ (الشكل ٥-٢٥). الجدول (٥-١١) يوضح انشطة وطاقات زوج مدارات النتروجين للمركبات ١٠-١٤.

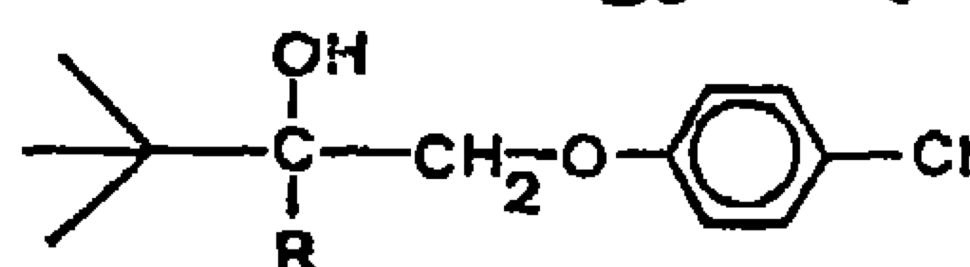
كل المركبات غير متجانسة الحلقة فعالة فيما عدا مشتق البيرازول والذي يفتقر الي ذرة النتروجين في الوضع – 4 للمركب الحلقي. المركبات غير المتجانسة الباقية تملك زوج من المدارات التي تقع قريبة من بعضها الاخر .19.8± 0.7ev. الاعتبارات النظرية ادت الي الاقتراح بان كلا طاقة زوج المدار وتوجية المركب الحلقي بالنظر لذرة حديد الهيم هامة في الارتباط (المرجع -٦).

جدول (٥-١٠): قيم التثبيط الانزيمي النصفي I50 للمركبات الاحلالية ١و٢و٤- ترايازول (١-مخلوط -٣ و -٤ المشابهات)

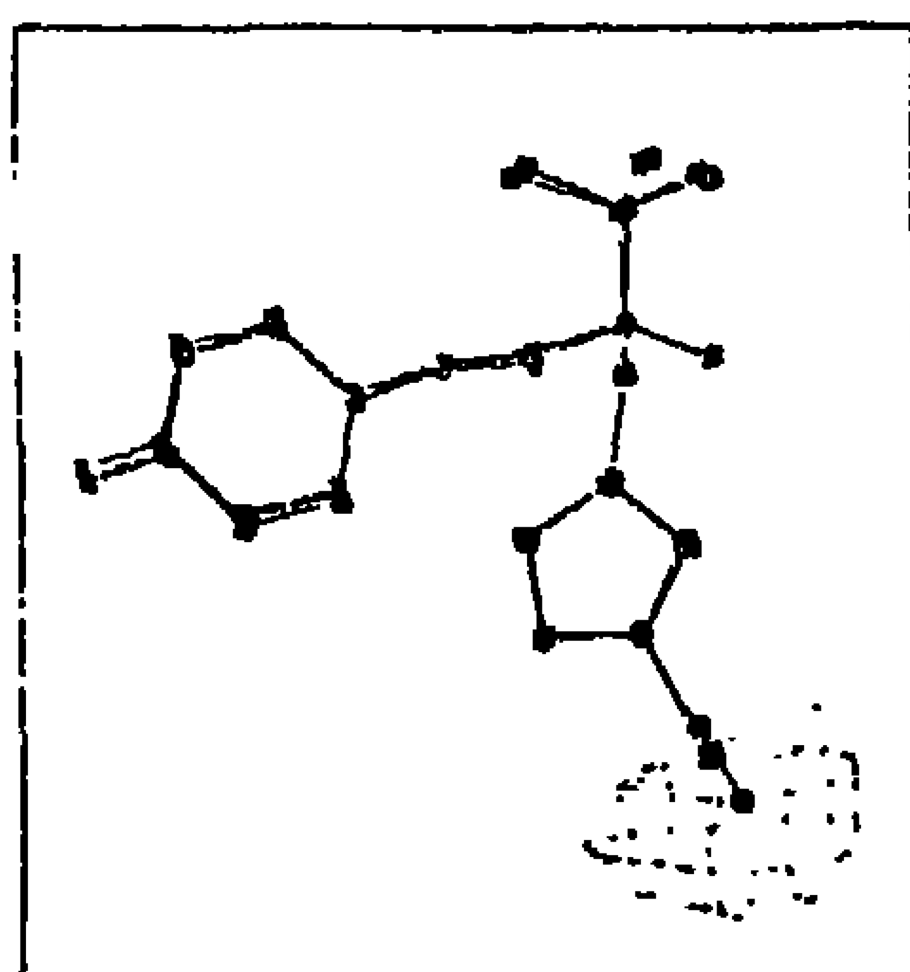


S	Comp. No.	I_{50} (mol/l)
H	(5)	$5.8 \pm 3.6 \cdot 10^{-8}$
3-Br	(6)	$> 10^{-3}$
3-CN	(7)	$> 10^{-3}$
5-Cl	(8)	$> 10^{-3}$
CH_3 1)	(9)	$> 10^{-3}$

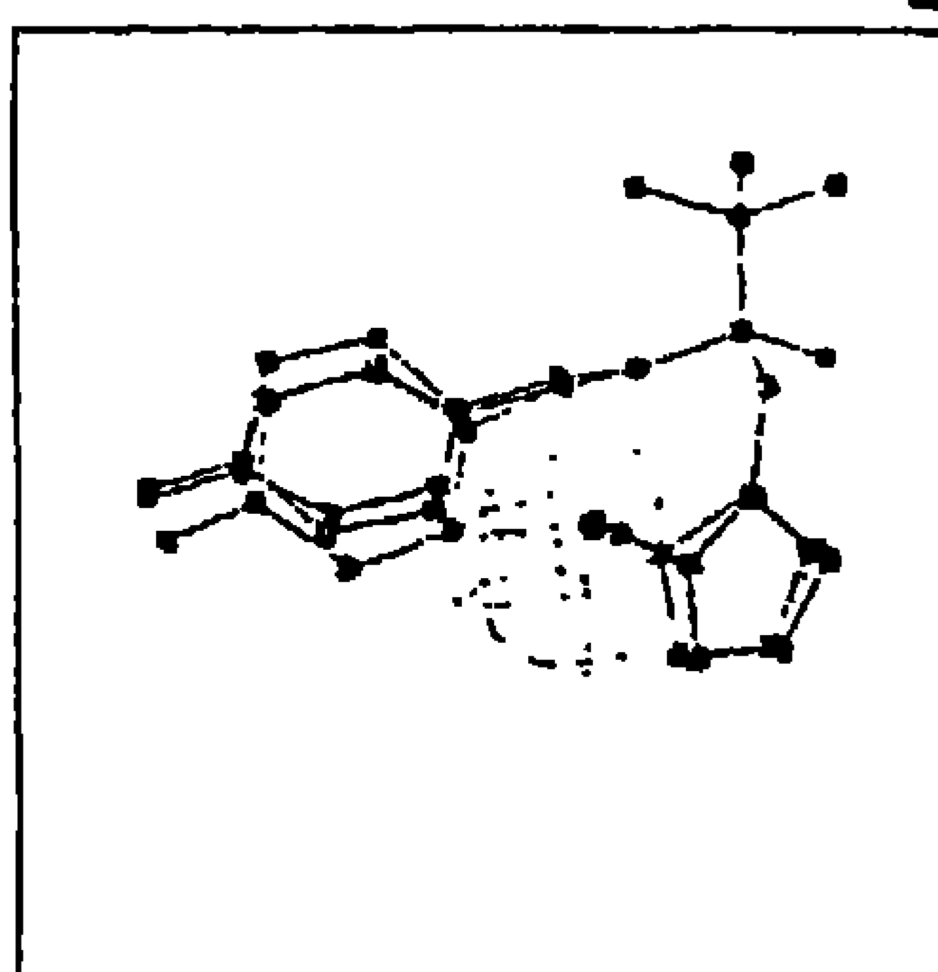
جدول (٥-١١): مقارنة المركبات الحلقية غير المتجانسة التي تحمل بعض هياكل الكربون المحبة للدهون



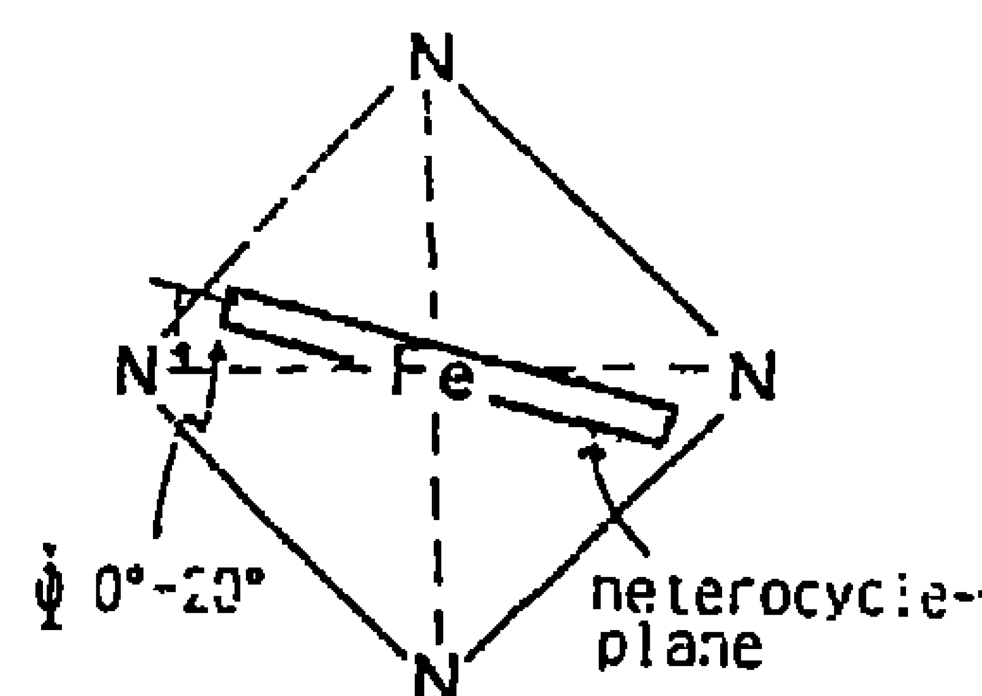
R	Log P(o/w)	eV	I_{50} (mol/l)
N–CH_2– (10)	3.23	-	$>10^{-3}$
N–CH_2– (11)	3.25	-19.9	$5.8 \pm 3.6 \cdot 10^{-8}$
N–CH_2– (12)	2.67	-20.6	$7.9 \pm \cdot 10^{-9}$
N–CH_2– (13)	3.76	-19.3	$4.4 \pm 0.5 \cdot 10^{-9}$
(14)	3.35	-19.9	$3.59 \pm 0.5 \cdot 10^{-8}$



Difference volume
compounds 6,7 - compound 5
شكل (٥-٢٣)



Difference volume
compounds 8,9 - compound 5
شكل (٥-٢٤)



شكل (٥-٢٥)

REFERENCES

1. J.E. Graebe, Plant Growth Substances, P. 151, Springer, Berlin (1970).
2. a W. Rademacher, J. Jung, J. Agron, & crop Science, 150 363 (1981).
3. b. Izumi Kazuo, Kamiya Yuji, Sakurai Akira, Oshio Hiromichi, Takahashi Nobutaka, Plant Cell Physio., 26, 821 (1985).
4. c. Sugavanam Balasubramanyan, Pestic., Sci., 15, 296 (1984).
5. P.Gadher, E.I. Mercer, B.C. Baldwin, T.E. Wiggins, Pesticides Biochemistry and Physiology, 19, 1 (1983).
6. A.F. Marchington, Spec. Pub 1 - R. Soc. Chem., 50, 124 (1984).
7. P. Hedden, The Biochemistry and Physiology of Gibberellins, Vol. 1, Prager (1983).
8. W.R. Scheidt, D.M. Chipman, J.Am. Chem. Soc., 108, 1163 (1986).

ACKNOWL EDGEMENTS

We thank our collegues Dr. A.F. Meyer and Dr. H. Tobler for synthesising some of the compounds, Mr. A. Gaudin for carrying out the in vitro tests and Dr. D. Poppinger.

All the pictures were produced using Chem-X, developed and distributed by Chemical Design Ltd., Oxford, England.

خامسا: التخليق المصمم للمبيدات باستخدام طرق QSAR: تطوير مشابه هورمون الحداثة في الحشرات

Designed synthesis of pesticides using QSAR procedures: Development of new insect juvenile hormone mimics

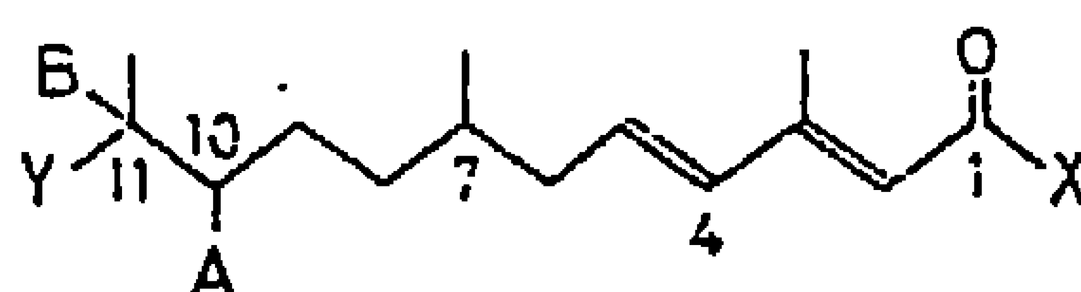
حديثا تاكد وتراكم نجاح تطبيقات تحليل QSAR للتصميم الجزيئي في مجال تخليق المبيدات في معظم هذه التطبيقات فان المركبات التي صممت كانت تنتمي لنفس النوع من التركيب علي غرار المركبات التي تضمنتها المجموعة الاولية لتحليل الارتباط. قريبا جدا اتضح ان المعلومات عن QSAR يمكن ان تستغل مع انواع اخري من المركبات لها نفس النشاط البيولوجي في السيتوكينين ومشتقات مضادات السيتوكينين والمحليات المخلقة ومشابهات هورمون الحداثة JH mimics. في هذا المقام سوف نستعرض الدراسات التي اجريت علي مشابهات JH كواحدة من احدث الامثلة عن استخدامات QSAR في تصميم تخليق المبيدات. في البداية اجري تحليل QSAR لنوع مركبات التربينويد ٤،٢-دوديكادينون (المرجع-٨). بناء علي النتائج تم تصميم Undecen-2-one undecen-2-yl carbamates , oxime o-ethers (مرجع -٩). لقد ثبت ان هذه المركبات فعالة مثل الهورمون الطبيعي JH-1 ضد الكيوليكس بيبينز ودودة القصب Chilo suppressalis كما انها كانت اكثر فاعلية من JH-1 ضد الذباب المنزلي. لقد كانت اقل فاعلية عن المثيوبرين وهو اكثر مركبات مشابهات JH المعروفة. لذلك فانه للحصول علي فاعلية عالية تم تحويل تركيب التيربينويدز الي تركيب غير ثيربينويدز حيث تم تطوير (٤-فينوكسي فينوكســــي) -و(٤-بنزيل فينوكسي) اسيتالدوكسيم -٥- اثيرات (مرجع -٩). لقد ثبت من التقييم الحيوي الفاعلية الممتازة ضد بعوض الكيوليكس حيث كانت عدة مرات اكثر من المركبات الاصلية من التيربينويدز. بعد ذلك اكتشف الفريق البحثي مركبات اكثر فاعلية وتراكيب ذات هياكل جديدة مما نتج عنه تطوير بروبيون الدوكسيم-P-اثيرات

(المرجع -١٠). من اكثر الاعضاء فاعلية ٣-[٤-(٣-ميثيل فينوكسي) فينوكسي] - بروبيون الدوكسيم - أ - ايزوبروبيل ايثير والذي اظهر فاعلية اعلي عن المثيوبرين. تصاعد الفاعلية زاد حتي وصل عشرة الاف مرة من البداية باوكسيمات التيربينويدز.

▪ **QSAR لمشابهات هورمون الحداثة من التيربينويدز**

Terpenoids JH Mimics

مشابهات JM من التيربينويدز ٢,٤-درديكادينونات والمركبات المرتبطة به موضحة في الشكل (٥-٢٦) وهي تقع في القسم الذي درس باستفاضة بواسطة Henrick ومعاونوه (١٩٧٦). باستخدام البيانات المتاحة تم اجراء التحليل للوقوف علي الفعالية ضد حشرات الايبدس ايجيبتي والتينبروموليتو ووضع المعادلات ١، لبعوض الايبدس:



شكل (٥-٢٦): تركيب مشابهات JH ٢,٤-دوديكادينون

$$PI_{50} = 3.65\, L_X - 0.35\, (L_X)^2 + 1.08\, D - 0.06\, D^2 + 1.90\, \text{Log } P - 0.14\, (\text{Log } P)^2 + 0.57\, B_X - 0.71\, I_N + 0.86\, I_{OR} - 1.39\, I_{br} - 0.651_{(-)} - 16.35 \quad (1)$$

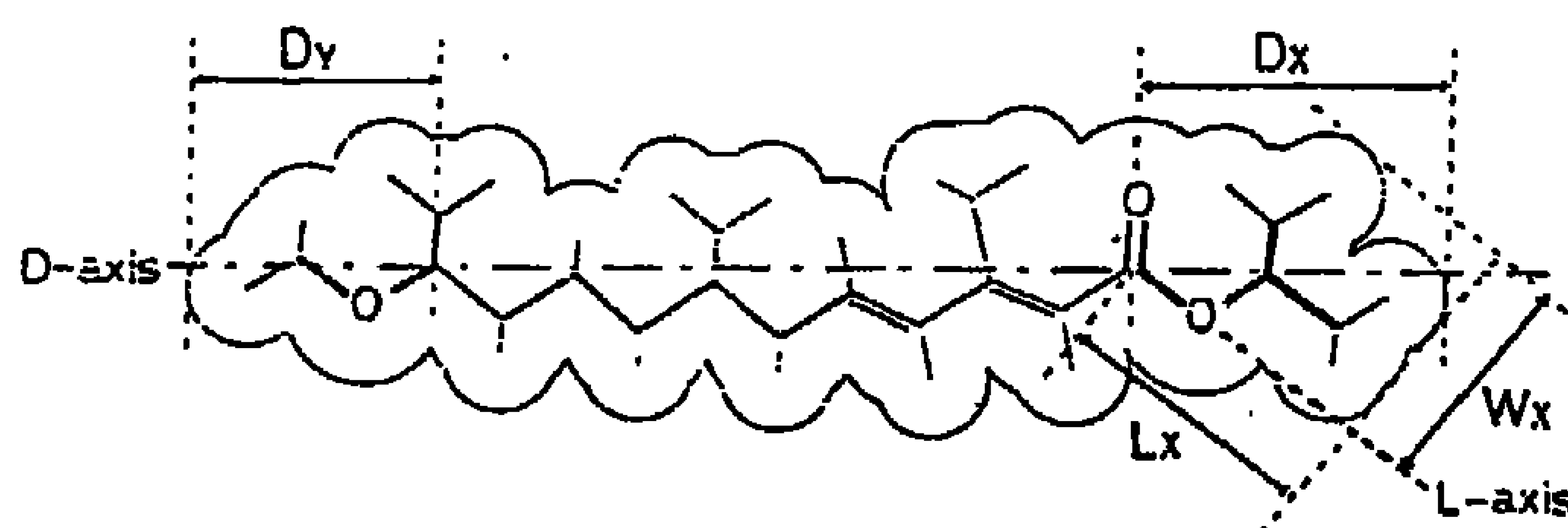
N = 85 , S= 0.53 , R = 0.89

For T molition:

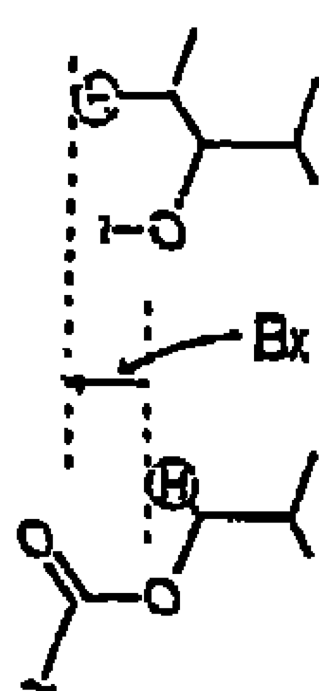
$$PI_{50} = 4.63\, W_X - 0.63\, (W_X)^2 + 2.58D - 0.15\, D^2 + 1.76\, \text{Log } P - 0.13\, (\log P)^2 + 0.61\, \pi_X + 0.87\, B_X + 2.89\, I_{NR} - 2.51 I_{br} - 23.32 \quad (2)$$

N = 84 , S= 0.54 , R = 0.90

التركيز التثبيطي النصفي I50 هو التركيز المولر ليرقات بعوض الاييدس ايجيبتي والمول/عذراء مع T. molitor لاحداث ٥٠% تثبيط في التطور metamorphosis في الارتباط فان المعايير الاستراتية الموضحة في الشكل (٥-٢٧)، (٥-٢٨) استخدمت. Lx هي الطول على امتداد محور الرابطة الخاصة بنهاية X ، اما Wx تمثل العرض عبر الاتجاه الذي فيه تمتد اطول سلسلة. D تمثل مجموع DX و DY هي الاطوال على امتداد المحور الذي يمر خلال الذرات C1، C11 وما يقابلها مع الطول الاقصى للجزئ. BX تمثل الكتلة في اتجاه مجموعة الكربونيل لفرع (α) في الالكوكسي (X). LogP يعبر عن كره الماء لكل الجزئ اما x تمثل قيمة للشق C(Me) = CHCO-X



شكل (٥-٢٧): رسم توضيحي للمعايير الاستراتية

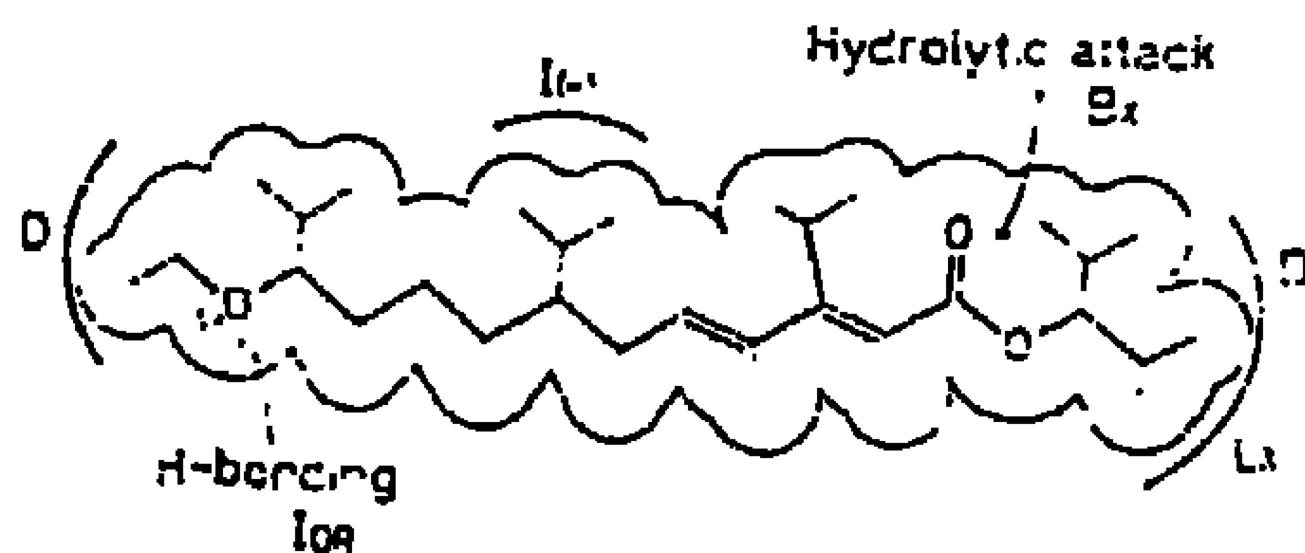


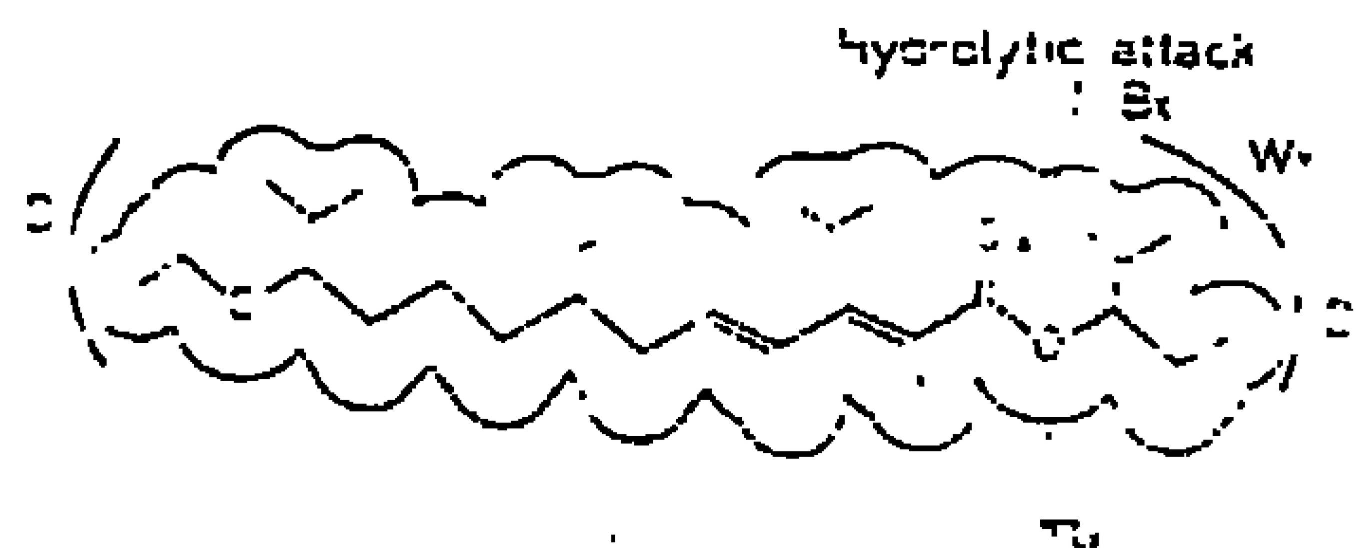
شكل (٥-٢٨): معيار Bx الاستراتي

قيم LogP المحسوبة من المعادلات ١ ، ٢ كانت شيوعا حوالي ٦,٨ واعتبرت مناسبة الطول الجزيئ الملائم حول المحور D-axis تم حسابه شيوعا ايضا بالقيمة

حوالي ٢١ انجستروم مما ادي الي الاقتراح بابعاد مشابهة للمستقبلات في نوعي الحشرات. العلامة الموجبة للعامل Bx يبدو انها توضح ان الفرع (α) يعيق الهجوم بواسطة انزيمات التحلل المائي علي الاسترات. مع بعوض A. aegypti فان طول Lx يعتبر عامل هام حيث انه العرض Wx للحشرة T.molitor. القيمة x في المعادلة (٢) ادت الي الاقتراح ان منطقة المستقبل في الحشرة T.molitor يلامس بالنهاية X كارهة للماء. القيمة IOR في المعادلة (١) يعتبر متغير دليل للمركبات التي فيها y تساوي الكوكسي والعلامة الموجبة فيه ادت الي الاقتراح التداخل بين الايدروجين والرابطة مع المجموعة الحامضية. بالنسبة للبعوض ايبدس ايجيبتي فان مشابهات -(-)-R دائما تكون ذات نشاط قليل عن اقرانها -(+) وهذا يعبر عنه بالرمز (-) I. القيمة Ibr في المعادلتان تمثل متغير دليل عن الكيتونات المتفرعة (X في الشكل ٥-٢٦ = الالكيل المتفرع). IN في المعادلة (١) تمثل الاميدات اما INR في المعادلة (٢) تعبر عن الاميدات والكيتونات.

لتوضيح هذه النتائج كان من الاجبار رسم خرائط كيفية احداث الفعل كما هو واضح في الشكل (٥-٢٩ A) للايبدس ايجيبتي والشكل (٥-٢٩ B) للحشرة تي-مولتيور. الاضافات او اللاحقات تفسر ادوار المعايير الداخلة في الارتباطات. النموذج يساعد في فهم التشابه والتطابق الشامل وكذلك الاختلافات بين الانواع في احداث الفعل او في المستقبل receptor. بالاضافة الي ذلك فانها مفيدة جدا في الحصول علي رؤية واضحة في تصميم التراكيب الجديدة التي يكون لها نشاط مشابه لهورمون الحداثة.



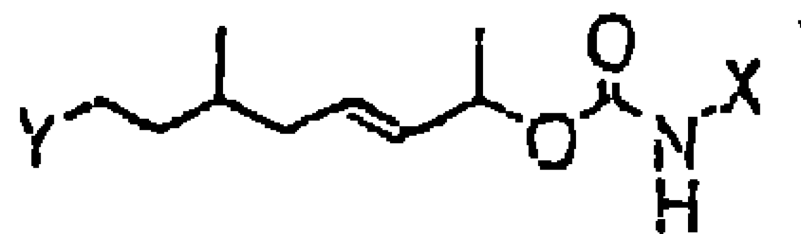


شكل (٥-٢٩): نماذج المستقبل لمركب ٢,٤-دوديكادينونات علي المستقبلات في بعوض الايبدس (A) والتي موليتور (B). الخطوط الصلبة تمثل مواقع التداخل الاستراتي او الجذر الفراغية. الاضافات توضح المعايير الداخلة في المعادلة ١ ، ٢ لتوضيح ادوارها.

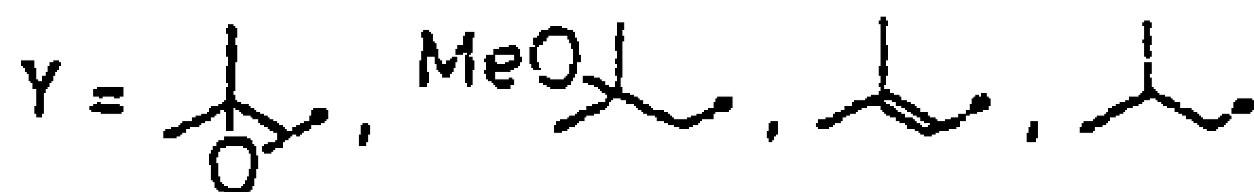
- **تطوير مشابهات هورمون الحداثة الجديدة New JH Mimics**

بناء علي النتائج التي ذكرت قبلا قام الفريق البحثي بداية بتصميم التيربينويد undecen-2-yl carbamates, undcen-2-one oxime o-ethers كما هو موضح في الشكل (٥-٣٠). الطول الكلي والابعاد الاستراتية علي الاوكسيم-أ-ايثير ونهايات الكاربامات (X) وغيرها في الخصائص التركيبية كانت متباينة حتي تؤكد علي نتائج QSAR. الانشطة التي فحصت مع الكيوليكس بيبينز، الكيلو سبيرسيالس، ماسكا دوميستيكا لاثيرات -أ-اوكسيم التي لها وظيفة ميثوكسي او ايبوكسي عند النهاية y اعتبرت عالية عما هو الحال مع اتزانها من المركبات غير الاحلالية -9:15 , g-ene. لقد وجد تاثير مشابة لذلك الذي تم التعبير عنه بواسطة المعيار IOR في المعادلة (١) مع البعوض والذي وجد عاملا في التداخلات مع المستقبلات في الحشرات من الانواع الثلاثة لمذكورة. المركبات التي لها طول كلي يواكب او يقابل القيمة المناسبة التي تحصل عليها مع البعوض وفراش الدقيق حوالي ٢١ انجستروم اظهرت نشاط عالي عن المشتقات الاطول والاقصر. استنباعا لهذا التقييم وجد ان اكثر افراد سلاسل الاوكسيم فاعلية ١٠,٩-ايبوكسي-أ-بروبيل اثير. المركب القرين ١,٩-ايبوكسي-ن-ميثايل كاربامات لم يكن هو المركب الفعال في هذه السلاسل. لقد وجد ان هذا الخلاف قد يعزي الي الاختلاف في خاصية الكره للذوبان في الماء. القيمة LogP كانت اقل بمقدار ٠,٧١ عن الاوكسيم المقابل مما يجعل الكربامات بعيدا عن الموائمة.





X = Alkyl

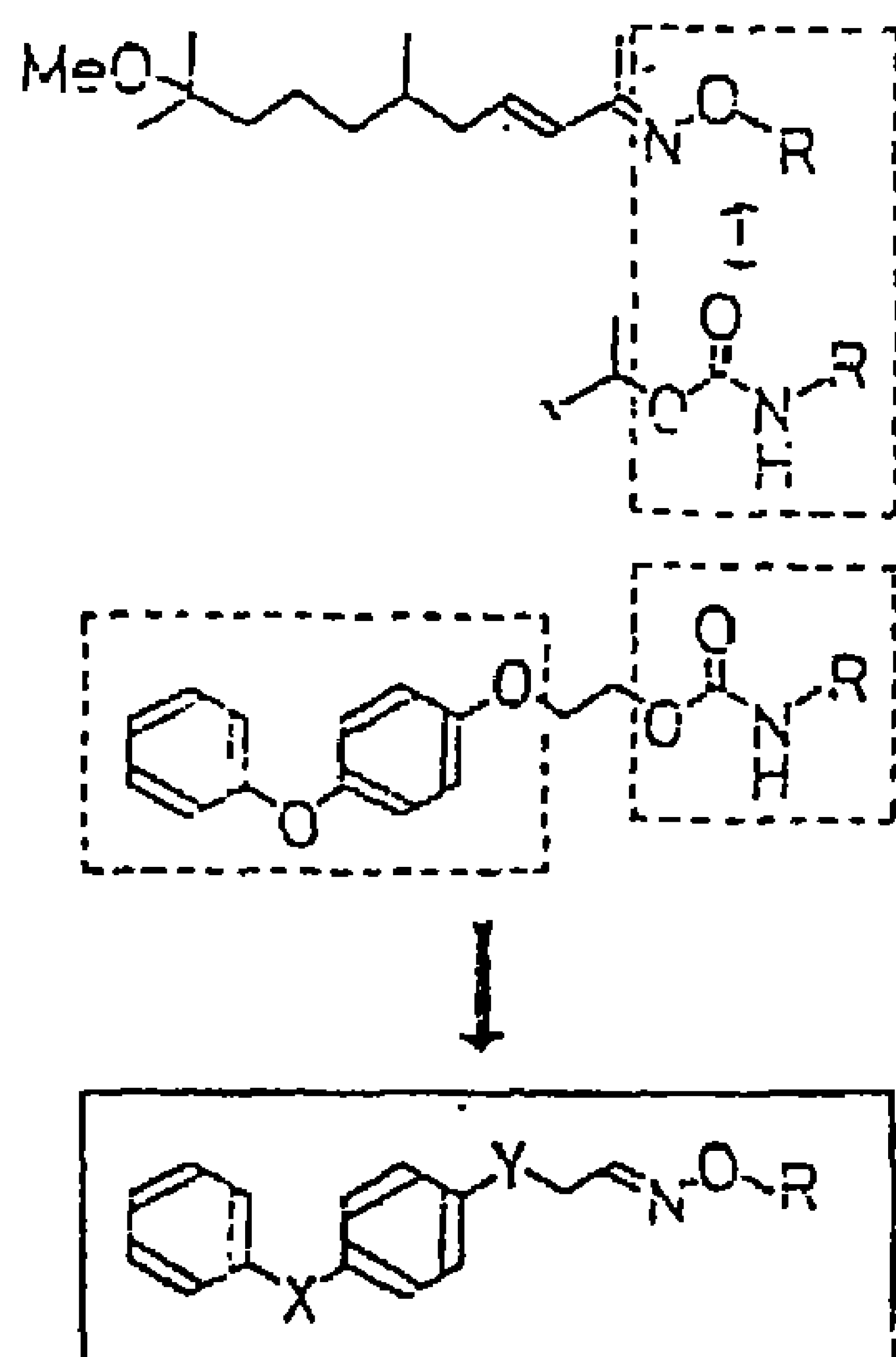


Structures of the terpenoid oxime O-ethers and carbamates.

شكل (٥-٣٠): تركيب التيربينويد-اوكسيم -أ-اوكسيم

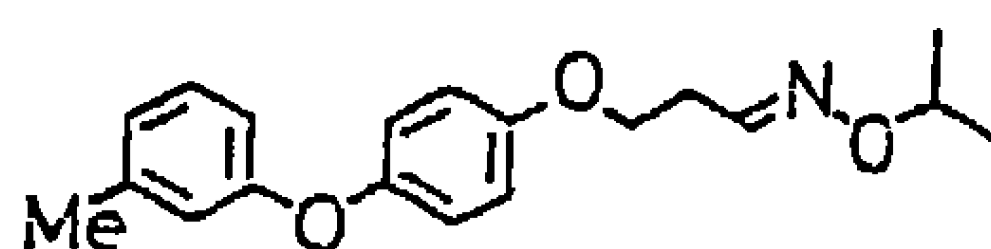
فاعلية اكثر الافراد نشاطا كانت تقارن او اعلي من مشابة الهورمون الطبيعي JH-1 ولكنة كان اقل نشاطا من الميثوبرين. لذلك فانه للحصول علي نشاط عالي تم تحويل تركيب التيربينودز الي لايتربينويدز. لقد تم اختيار التركيب ٢-(٤-فينوكسي فينوكسي) ايثان للحصول علي (٤-فينوكسي فينوكسي) اسيتالدوكسيم-ا-ايثير حيث ان التيربينويد ٢-(٤-فينوكسي فينوكسي) ايثيل كاربامات اظهرت فاعلية عالية كمشابهات لهورمون الحداثة. اساس التصميم موضح في الشكل (٥-٣١). شق الكاربامات للمركبات ٢- (٤-فينوكسي فينوكسي) ايثيل كاربامات تتداخل مع كاربامات التربيدينويدز التي عمل عليها الفريق البحثي والاخير قابل للتحويل الي اوكسيمات تيربينويدز. لذلك فان المجاميع الاولي والاخيرة من المركبات قد تتبادل وتتغير فيما بينها. الفاعلية التي وجدت مع بعوض الكيوليكس بيبينز مع هذه المركبات كانت ممتازة بحوالي ١٠٠ مرة اكثر فاعلية من اوكسيمات التيربينويد. لقد تم تحفيز سلاسل الاسيتالدوكسيم من المركبات التي تختلف في الاحلالات عند كلا النهايتان. اظهرت نتائج اختبارات الفاعلية ان ادخال مجموعة ميثيل في الوضع ميتا meta للبنزين الطرفي وكذلك في طرف الايثير كفرع ادي الي زيادة الفاعلية مرات عديدة.

بعد ذلك تم العمل علي تراكيب اكثر فاعلية تتميز بهياكل جديدة وقد اظهرت النتائج الحصول علي مركبات من سلاسل بروبيون الدوكسيم-أ-اثير. لقد كانت فعالية هذه المركبات عدة دستات اعلي من المركبات المقابلة اسيتالدوكسيم-ا-ايثير. مع موائمة التراكيب الطرفية تحصل البحاث علي ٣-(٤-(٣-ميثيل فينوكسي) فينوكسي بروبيون الدوكسيم-أ-ايزوبروبيل ايثير وهو اكثر فرد فعال في هذه المجموعة. لقد كانت الفاعلية علي البعوض اعلي من مركب الميثوبرين وكانت الفاعلية تزداد بمقدار عشرة الاف مرة عن اوكسيم التيربينويد البادئ.



Development of (4-phenoxy-phenoxy)acetaldoxime O-ethers and related compounds.

شكل (٥-٣١): تطوير المركبات



Structure of 3-[4-(3-methyl-phenoxy)phenoxy]propionaldoxime O-isopropylether.

شكل (٥-٣٢): تراكيب المركب

ACKNOWLEDGMENT

Figs. 1 -4 and 6 were reproduced from refs. 8 and 9, vich permission from the American Chemical Society.

REFERENCES

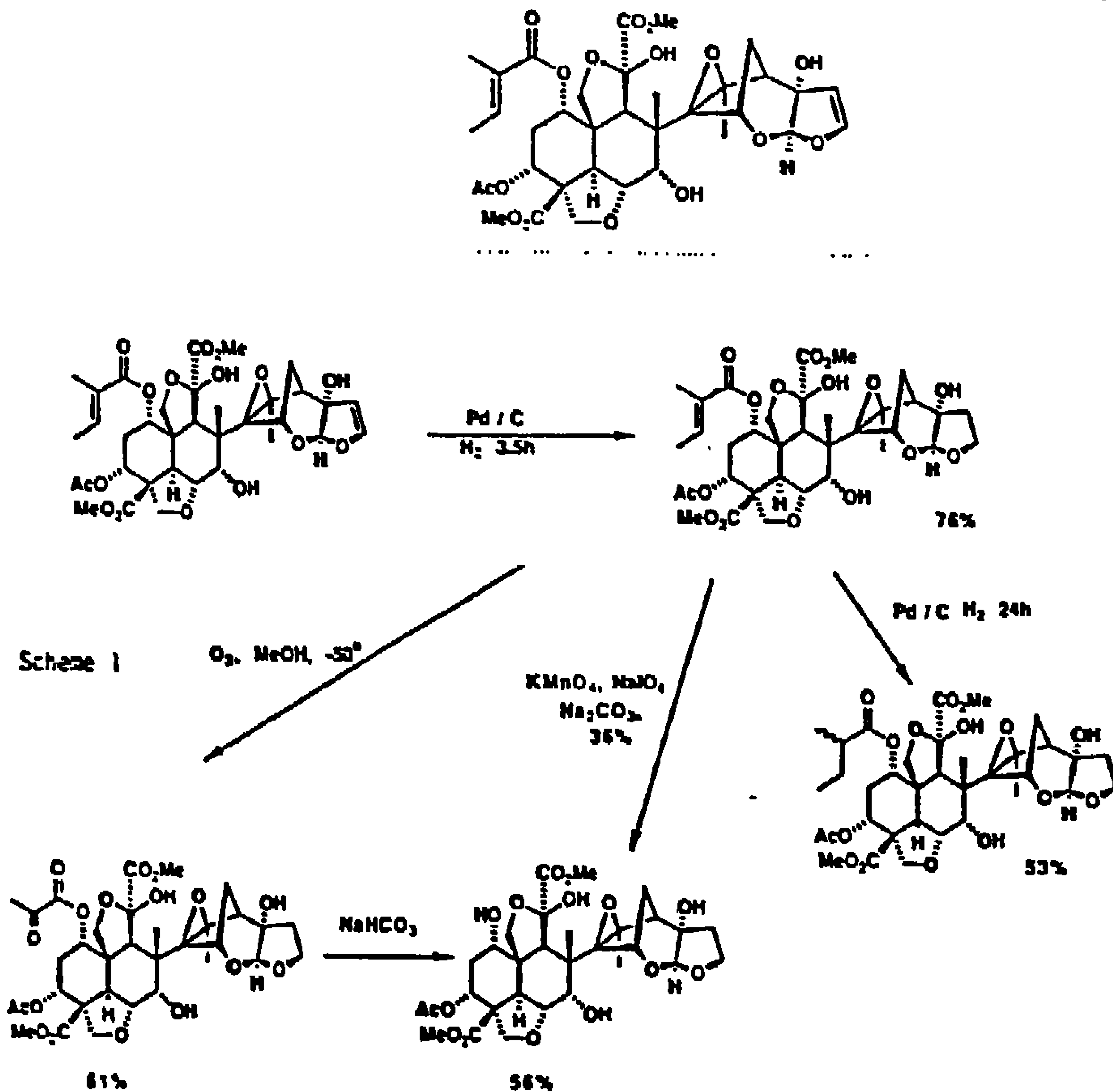
1. T. Fujta, in Drug Design Fact or Fantasy ,G. Jolles and K.R.H. Wooldridge, Eds., pp. 19 - 33, Academic Press, London (1984).
2. T. Fujita, in QSAR and Strategies in the Desin of Bioactive Compounds. J.K. Seydel, Ed. Pp. 207 – 218, VCH VerLagsgesellschaft, weinheim (1985)
3. H . Iwamura , T . fujita, S . Koyma , K . Koshimizu and Z. Kumazawa, Phytochemistry, 19, 1309-1319 (1980).
4. H. Iwamura M. Masuda, K. Koshinizu and S. Macsubara, J . Med. Chem., 26. 838-844 (1983).
5. H. Iwamura , S . Murnknmi , K.. Koshimi-zu and S . Macsubara . _J . Mod. Chom. I 28,577-583(1935).
6. H. Iwamura, J , Med. Chem. , 24, 572-583 (1981).
7. H. Iwamura, J . Med. Chem , 23, 308-312 (1980).
8. A. Nakayama, H. Iwamura and T. Fujita, J. Med. Chem. , 27, 1493-1502 (1984).
9. A. Naknyana, H. Iwamura , A. Niwa. Y. Nakagawa and T. Fujita, J. Agric. Food Chem., 33, 1034-1041 (1985).
10. A. Niwa, H. Iwamura, Y. Nakagawa and T. Fujita, unpublished results.
11. C . A . Henrick , W. E . Willy and G, B. Staal. J . Agric . Food Chem. , 24, 207-218 (1976).
12. F. Karcer and S. Farooq, in Regulation of Insect: development: and Behnvior. Part 1 , F. Sehnal et al., Eds., pp. 289-302, wrociaw Toch.

سادسا: تخليق مانعات التغذية في الحشرات

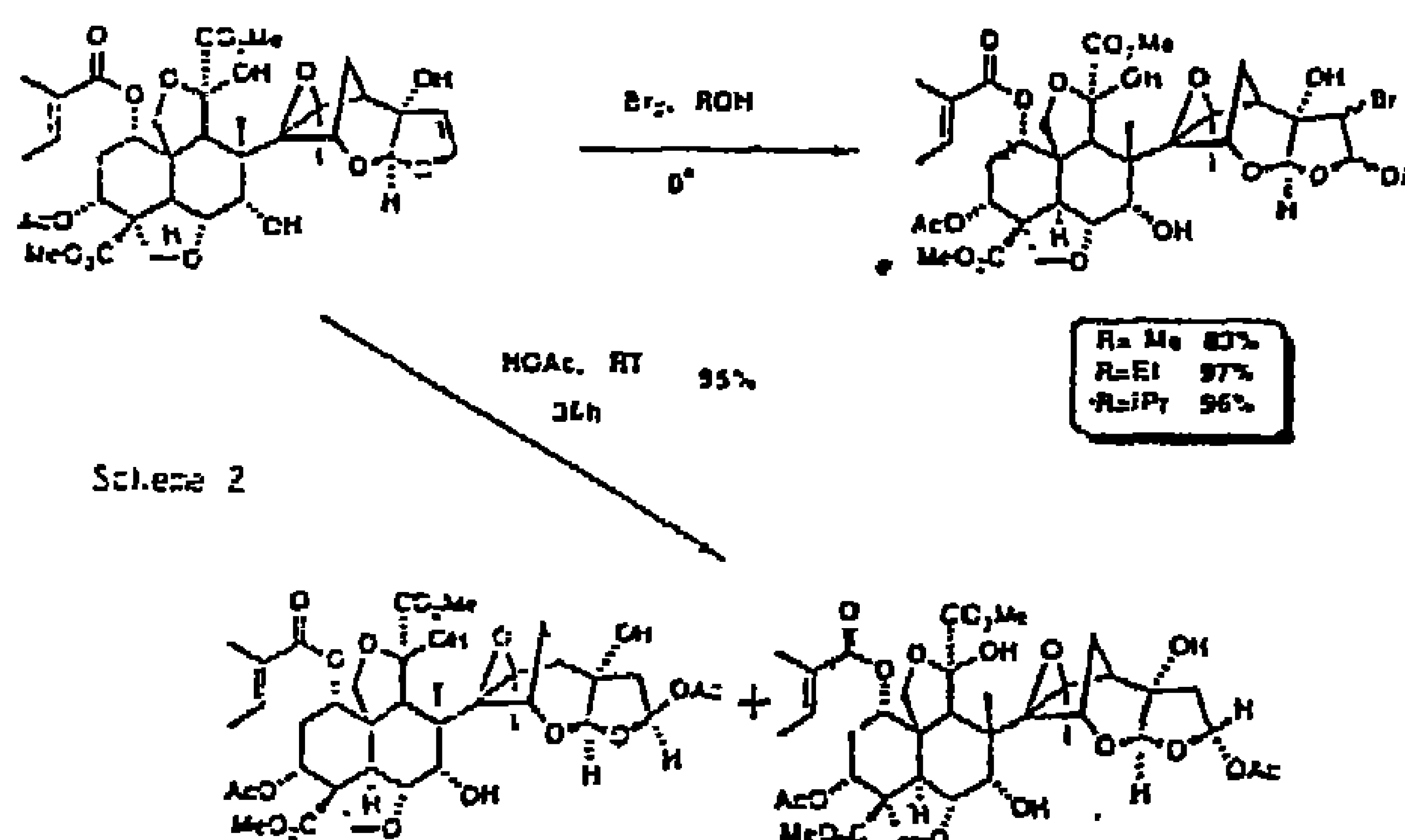
Synthesis of inseet Antifeedants

من مقالة للباحث Steven V. ley بقسم الكيمياء بالكلية لتكنولوجيا العلوم والطب–لندن SW7 2Ay – المملكة المتحدة. قدم الباحث بالاشارة الي الاهتمام لسنوات عديدة في تخليق مواد جديدة من النباتات تستطيع منع الحشرات المفترسة من التغذية. بدراسة مانعات التغذية هذه (١) كان الامل للفهم الدقيق لميكانيكيات التغذية علي المستوي الجزيئي بما يمكن من تصميم مركبات بسيطة قادرة علي محاكاه المواد الطبيعية. بالاضافة الي ذلك فان الضغوط البيئية الجارية وسرعة تطور المقاومة للمبيدات الحشرية التقليدية قدمت افاقا لدراسة طرق بديلة ومقبولة بيئيا للسيطرة علي مجموع الحشرات كجزء من برامج الادارة المتكاملة لمكافحة الافات. في الدراسات المبكرة تم البحث عن قواعد تخليقية لكلا مركبات drimane(١) و clerodane(٢) ومانعات التغذية المرتبطة بهما(٣). لقد ادي هذا العمل الي تجهيز العديد من المشتقات للتجريب والغربلة وكذلك الحصول علي معلومات قيمة فيما يتعلق بالمجموعات الدالة اللازمة للنشاط البيولوجي. حديثا تركزت الجهود نحو المركبات المستخرجة من "شجرة العجب Wonder tree" ضد عدد كبير من انواع الحشرات والنيماتودا والبكتريا والفيروس. لقد ساد الاعتقاد بوجود العديد من الفرص لبحوث الكيمياء في هذا المجال. مثال ذلك دراسات التركيب والفاعلية علي الازاديراختين dzadirachtin والتي ادت الي ملاحظات هامة المجموعة الدالة المطلوبة لتحقيق الفاعلية. برنامج تحوير التركيب هذا سوف يؤدي للحصول علي مركبات جديدة ذات خصائص محسنة والتي تعتبر حيوية للتطوير التجاري لها. علاوة علي ذلك فان دراسات التخليق سوف تمكن من الحصول علي اجزاء او شرائح بسيطة للمنتجات الطبيعية التي قد تكون مسئولة عن النشاط البيولوجي. كذلك فان جزئ مثل الازاديراختين مع المراكز الفراغية الستة عشر ومجموعة كبيرة من المركبات الحساسة وظيفيا تقدم تحدي كبير لطرق التخليق الحديثة.

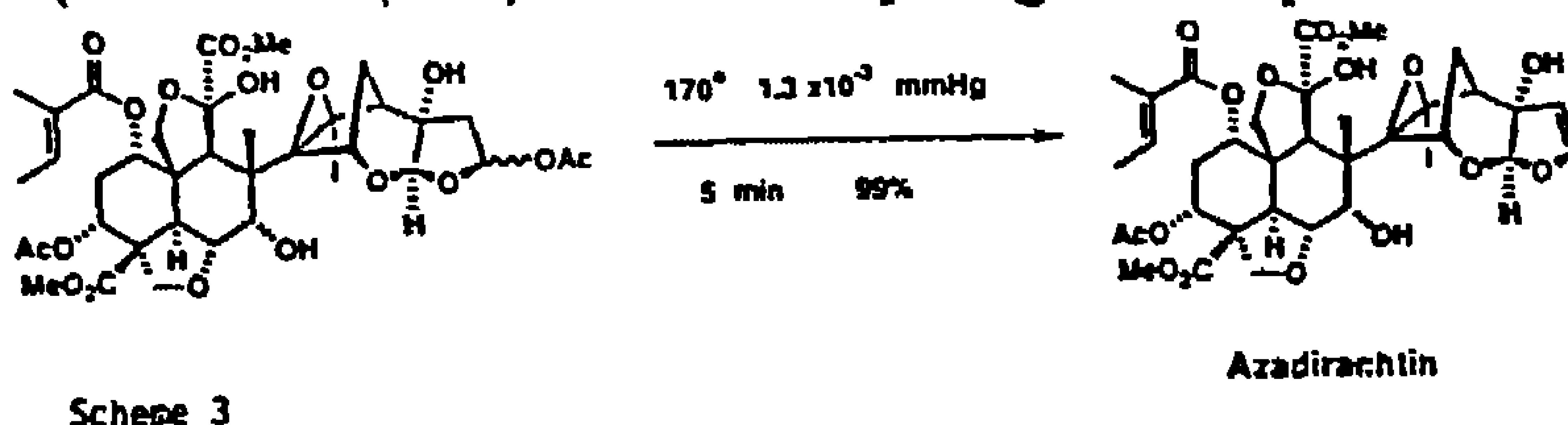
منذ بداية دراسات التركيب والفاعلية تم تخليق اربعين مركب وفحص صفات منع التغذية وتنظيم النمو في مختلف يرقات حرشفية الاجنحة وهذا ما سوف نتناولة باختصار في هذا المقام. في التجارب الاولية وجد ان هيدروجينية الرابطة الزوجية اينول ٢٢ و ٢٣ تقدم مشتق الديهيدرو او البديل بواسطة التشبع الكامل الي مشتق تتراهيدرو مما يعطي مواد ذات نشاط حيوي عالي ولكنها اكثر ثباتا من الازاديراختين. تحويرات ١-٢ عن طريق التحول الي مشتق البيروفيل او مجاميع الايدروكسيل الحرة كانت عملية بسيطة (النظام ١- Scheme). هذه المشتقات البسيطة تحتفظ بدرجة معقولة من النشاط الحيوي مع انه مع مجاميع قطبية اكثر لوحظ جدوث بعض الفقد في الفاعلية.

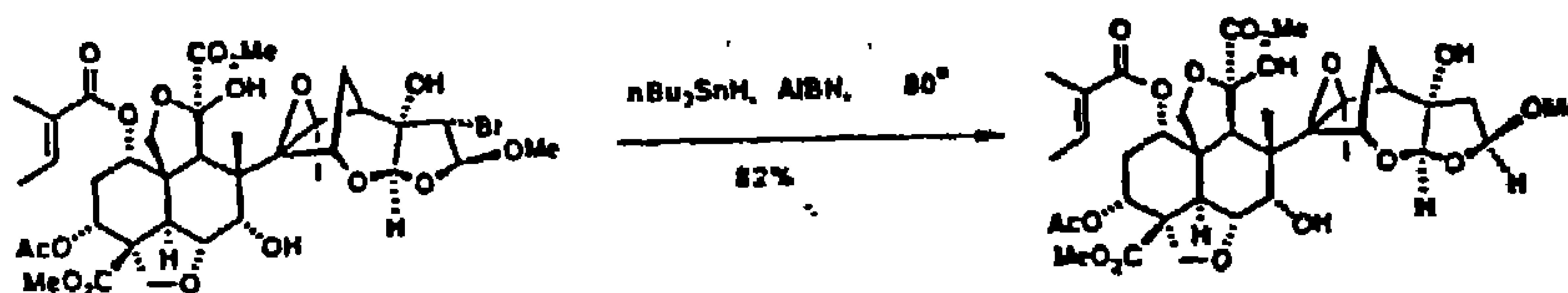


من الدراسات الهامة الاخري عن التركيب والفاعلية تلك التي ترتبط بتفاعلات الاضافة الي الرابطة الزوجية غير الثابتة enol 22, 23 (النظام Scheme- 2). لقد وجد ان كلا اضافة حامض الخليك او البروموالكواكسدي يعملان بشكل مباشر. هذه المنتجات الاضافة والتي تم تجهيزها مع انتاجية جيدة اظهرت ان المجاميع الكبيرة تسبب فقد كبير في الفاعلية مما ادي الي اقتراح اهمية هذه المنطقة في الجزئ لتحقيق النشاط الحيوي كمانعات تغذية.

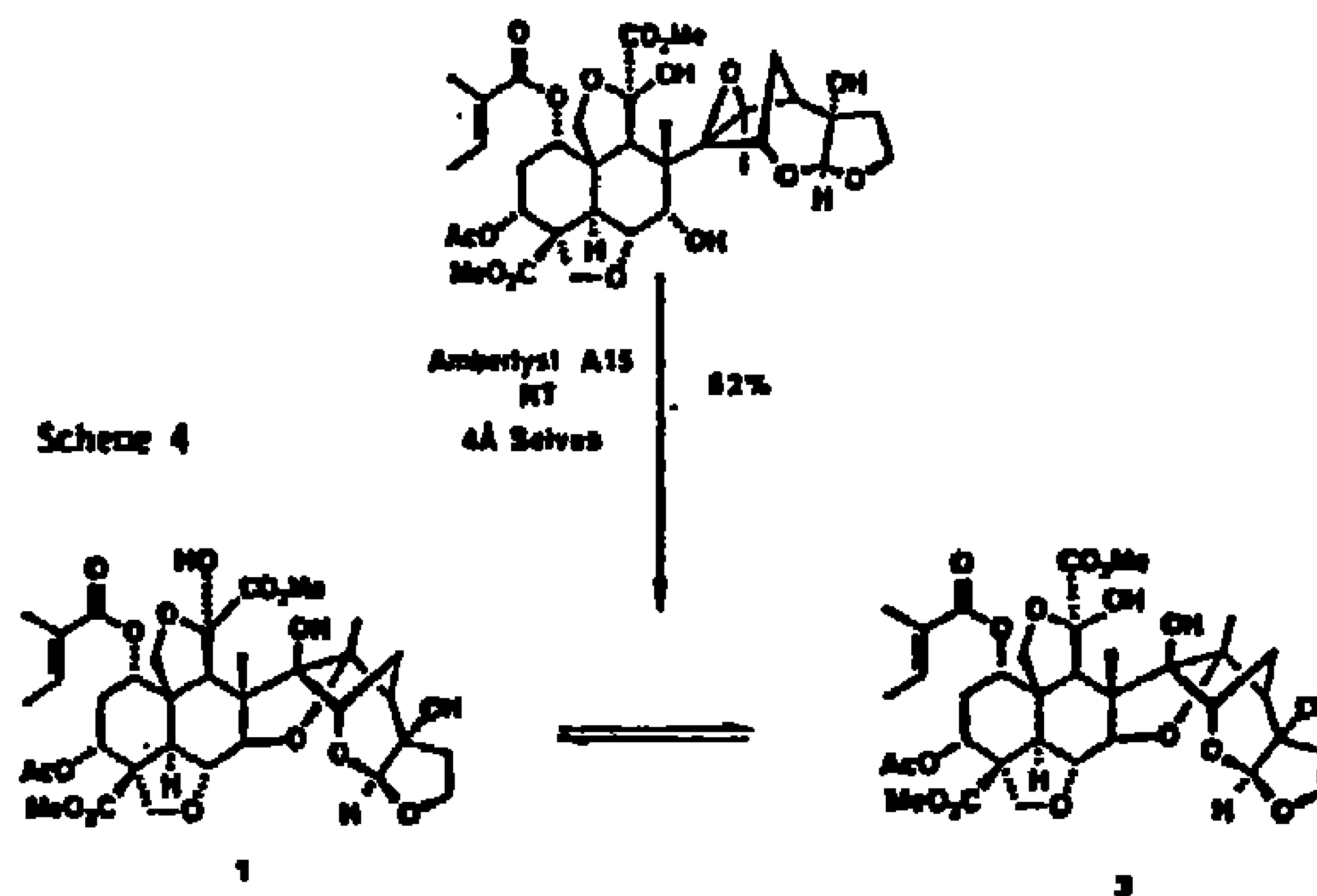


هذه المنتجات الاضافية ذات فائدة لتحويرات كيميائية اخري مثل التحول الي مركبات طبيعية التي لا يسهل الحصول عليها بالاستخلاص. في المقابل اثبتت هذه الطريقة فائدة كبيرة في حماية رابطة الانيول المتحركة حيث ان قناه حامض الخليك عند التسخين تعمل علي الاسترجاع الكمي للازاديراختين (النظام Scheme-3).

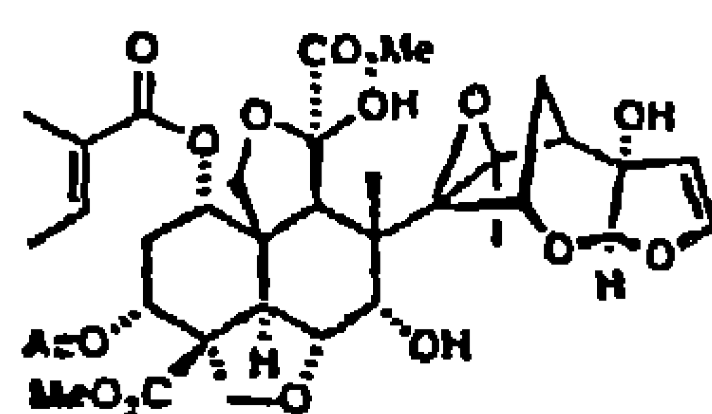




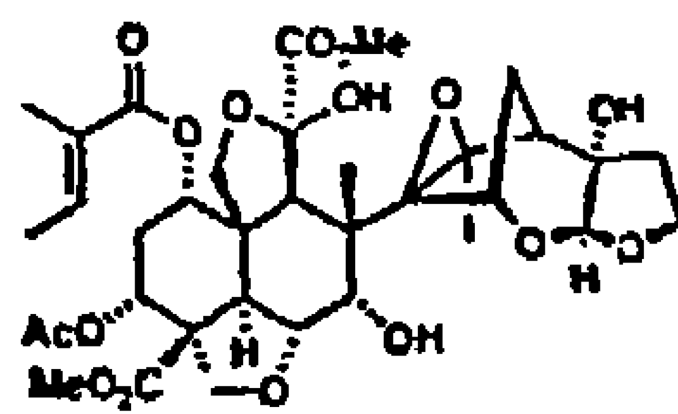
ليس مستغربا ان نجد هذه المشتقات تدخل في تفاعلات تنسيق وترتيب سهل. بوجة خاص فان حلقة ايبوكسيد مشتق الديهيدرو تعاني من الفتح السريع للحلقة بواسطة مجموعة C-7 ايدروكسيل تحت الظروف الحامضية (Scheme-4). النشاط الحيوي لهذه المنتجات يقل بدرجة كبيرة في العديد من الحالات. مرة اخري يفضل القارئ الرجوع الي الاوراق المنشورة لاستكمال المناقشة بسبب ان كاتبي المقال قدموا بيانات عن اختبارات الاختيار وعدم الاختيار معا مع المعاملة عن طريق الفم مع التطبيق القمي والحقن في الهيموليمف للدراسات الخاصة بالتطوير. هذه البيانات اشارت الي الحاجة لطرق التفرقة العديدة للحصول علي صورة افضل عن النشاط البيولوجي.



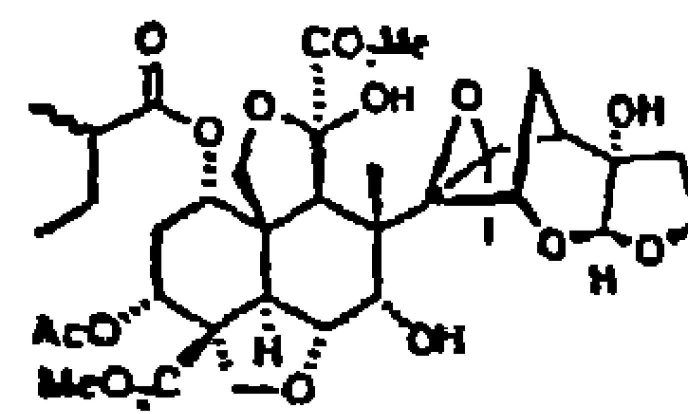
في سلاسل مرتبطة بالتحوير التركيبي فان المنتج الطبيعي 3-tigloyl azadirachtol تم تحويرة لمشتقات عديدة (Scheme 5 , 6). خلال هذا العمل تمت محاولات جادة عن التحولات الحقيقية بشكل اضافي حيث انها قد تلعب دورا مؤثرا خلال التخليق الكلي لهذه الجزيئات. لكي نعطي صورة موضحة لبعض من هذه المستويات للنشاط المانع للتغذية للمشتقات المذكورة اعلاه نشير الي هذه البيانات في الجداول (٥-١٢ ، ٥-١٣).



Azadirachtin

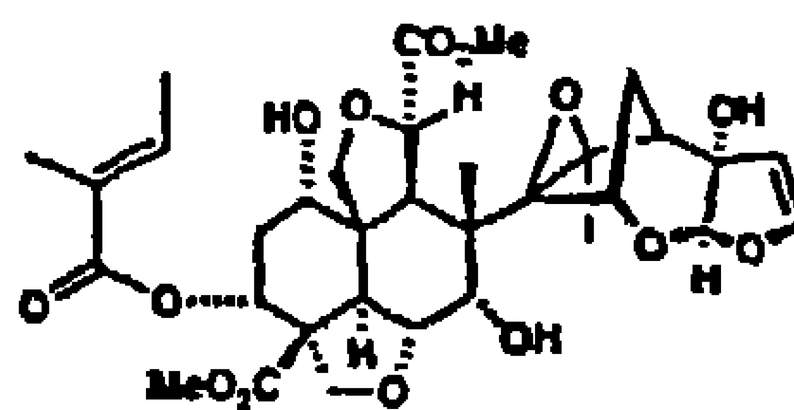


Dihdrozadirachtin



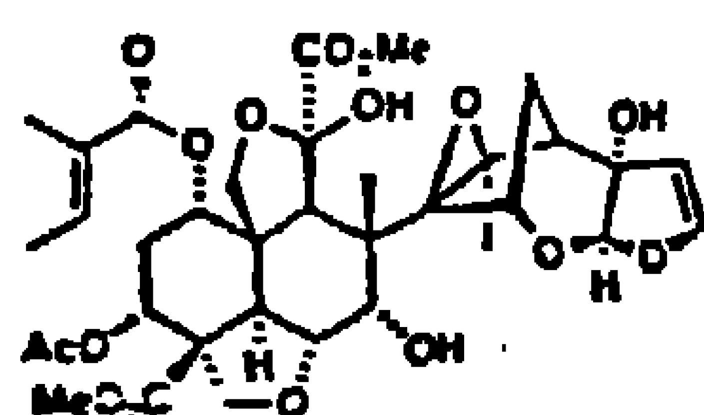
Tetrahydroazadirachtin

جدول (٥ – ١٢)

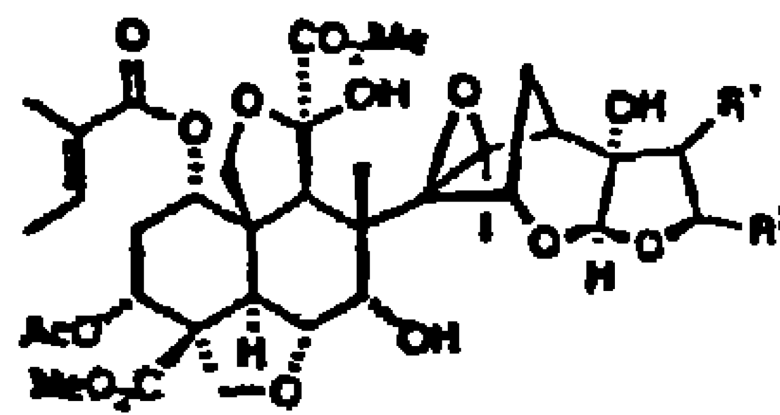


3-Tigloylazadirachtol

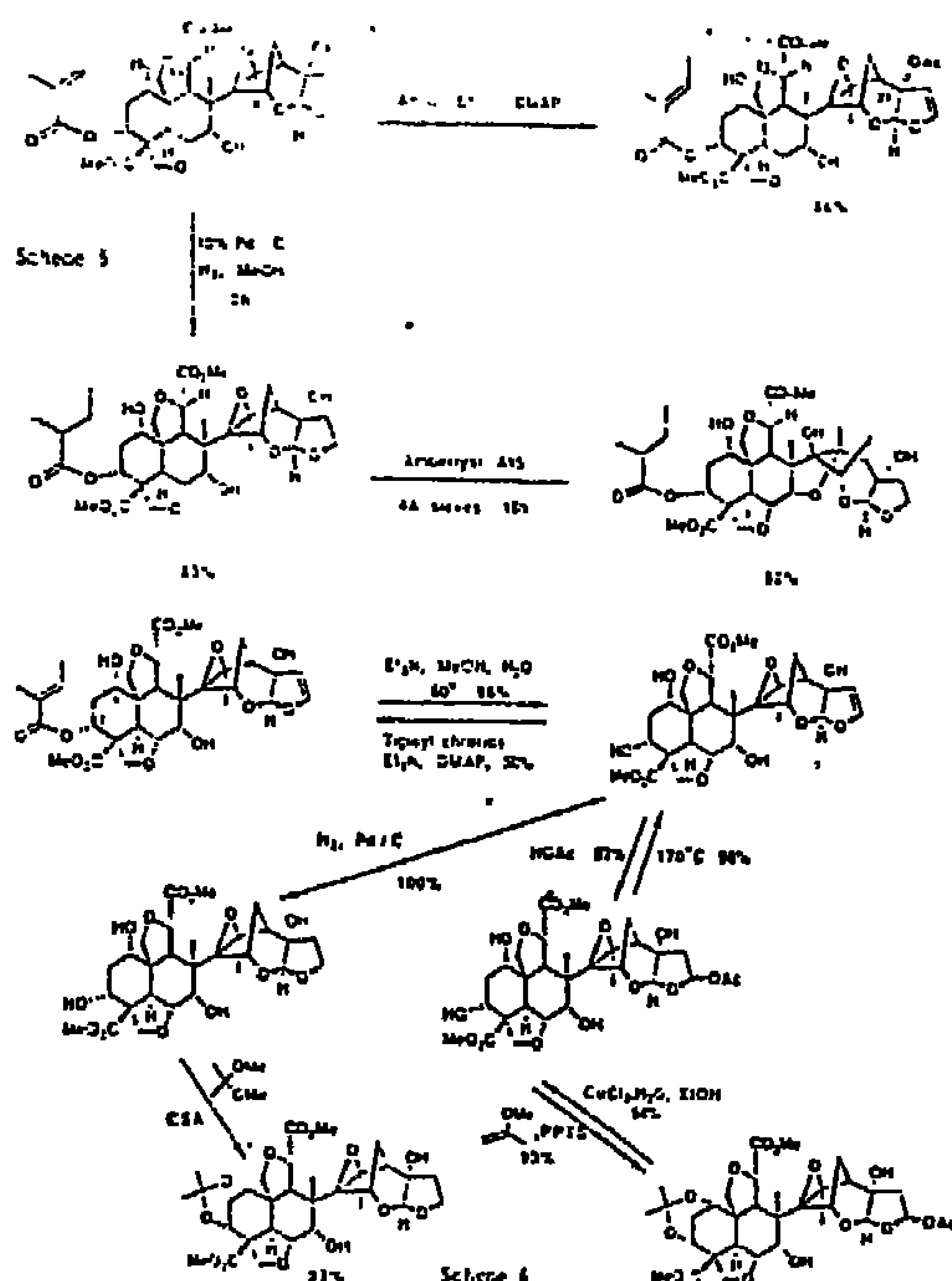
	ANTIFEEDANT INDEX -((C-T)·(C+T))% MEAN (se)	
	Spodoptera littoralis	Heliothis armigera
Azadirachtin	99 (1.1)	85 (2.7)
Dihydroazadirachtin	100 (0.0)	74 (8.4)
Tetrahydroazadirachtin	79 (10.6)	64 (4.6)
3-Tigloylazadirachtol	97 (3.9)	43 (11.4)



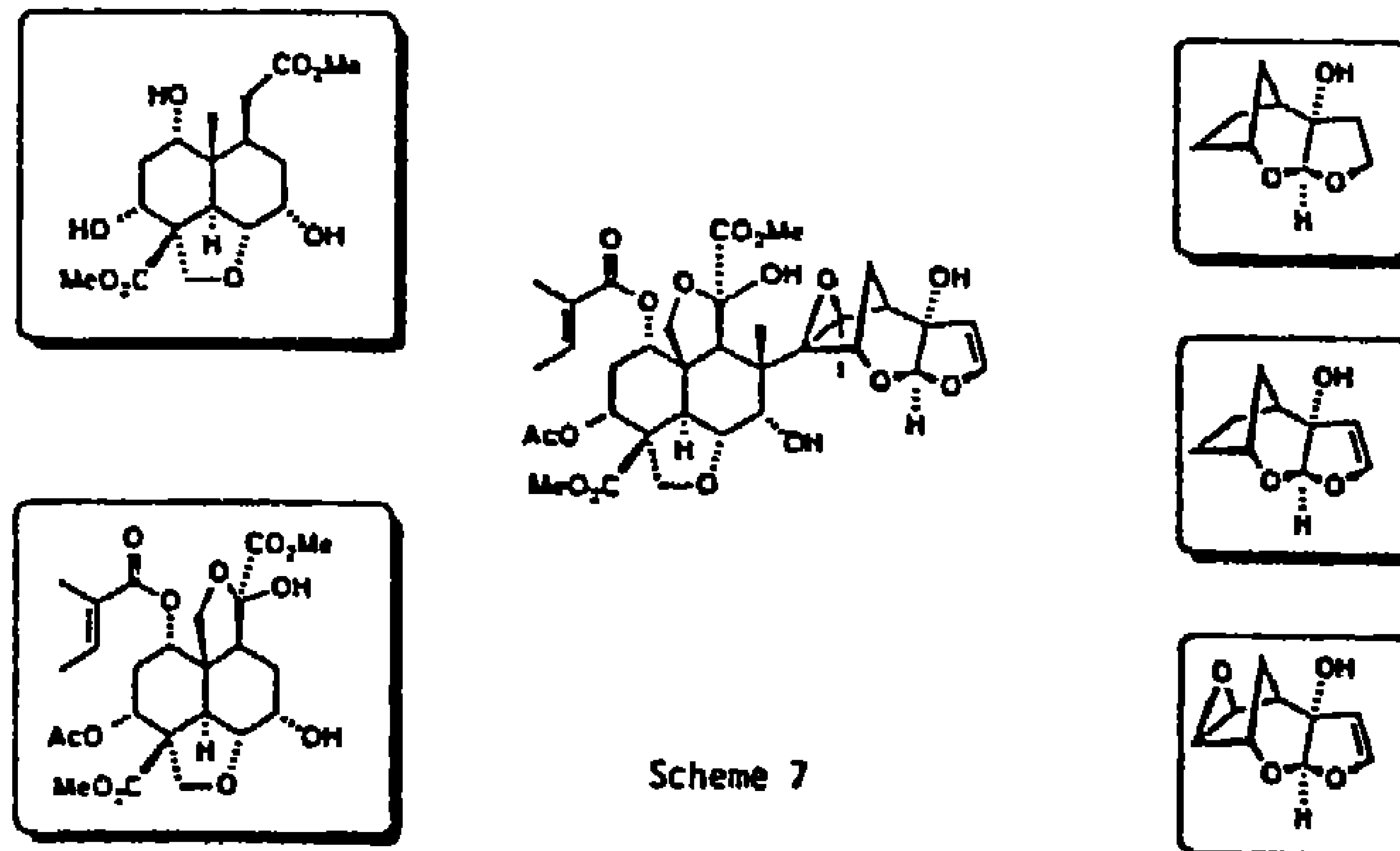
Azadirachtin



		ANTIFEEDANT INDEX ((C-T)/(C+T))% MEAN (se)	
		Spodoptera littoralis	Spodoptera frugiperda
Azadirachtin		99 (1.1)	90 (9.4)
Dihydroazadirachtin		100 (0.0)	100 (0.0)
R_1	R_2		
H	OMe	81 (3.4)	70 (21.8)
H	OEt	66 (8.3)	64 (9.6)
H	O^iPr	16 (12.1)	94 (5.4)
Br	OMe	50 (13.2)	+19 (12.1)
Br	OEt	28 (19.2)	39 (24.2)
Br	O^iPr	17 (19.2)	45 (18.3)

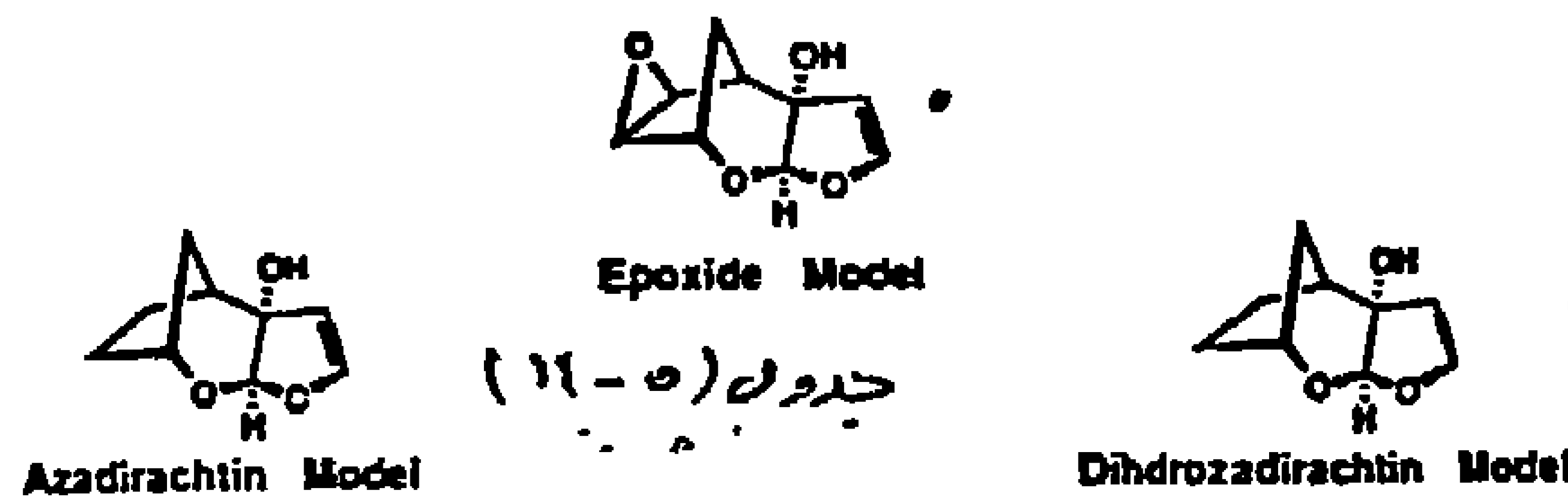


اتضح عند العمل علي الازاديراختين ان جزء اسيتال الهيدروفيوران للجزئ تلعب دورا هاما في تحديد النشاط المانع للتغذية حيث ان التغيرات الكيميائية عند الرابطة الزوجية ٢٢ و ٢٣ تحدث تغيرات درامية لنظام النشاط والفاعلية. بعدئذ تم وضع برنامج تخليق لتجهيز جزيئات صغيرة الشرائح لاختبار الحد الادني من متطلبات التركيب الضرورية لاحداث الفاعلية كما هو واضح في النظام Scheme-7. اربعة من هذه المكونات يجهز الان ولكن الثلاثة اجزاء الاسيتال هيدروفيوران للازاديراختين اثارت الاهتمام.



نموذج تخليق مركب الازاديراختين : متطلبات التركيب الدنيا

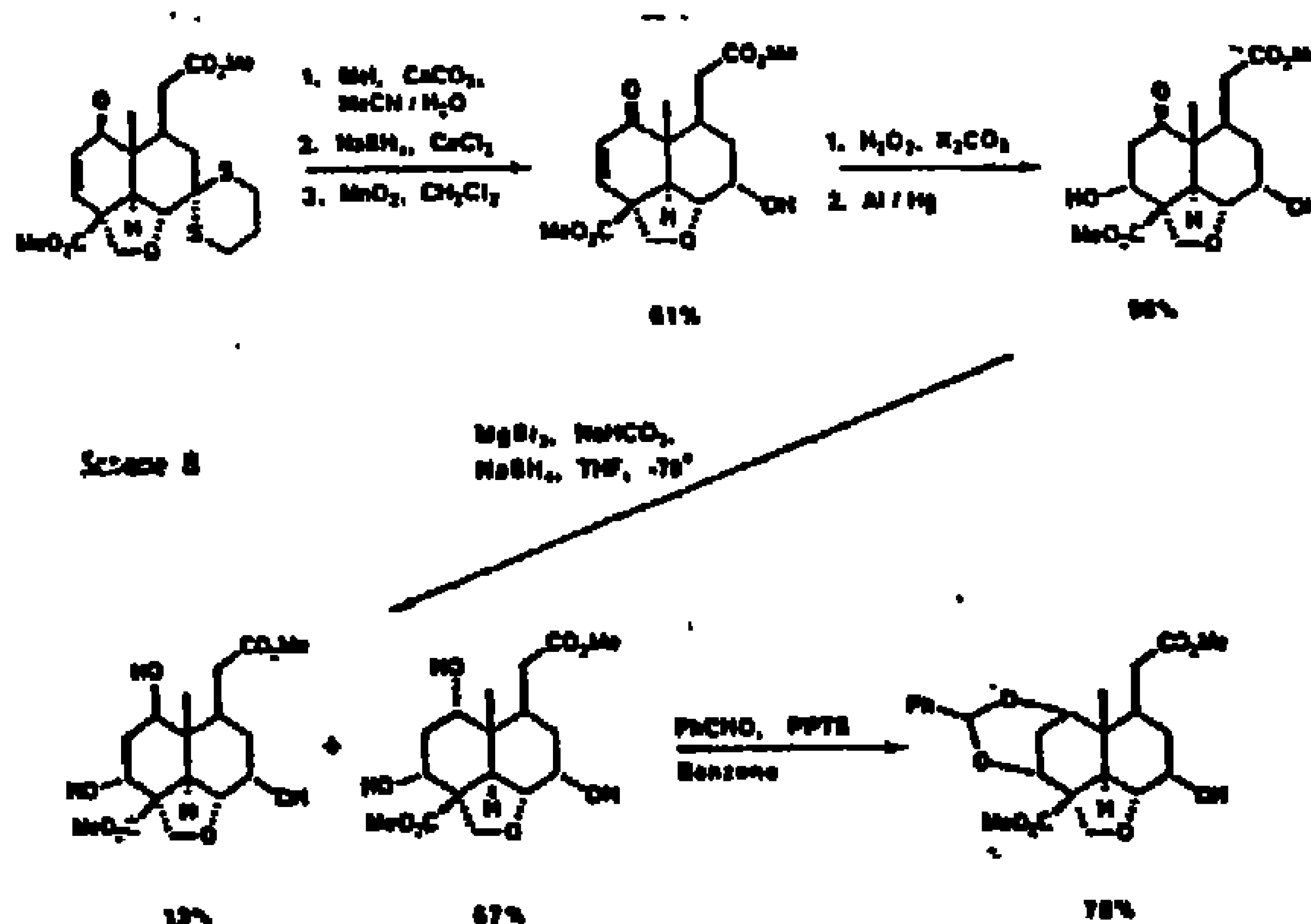
علي وجه الخصوص فان المركبان المحتويان علي رابطة اينول الزوجية فعالة بشكل ملفت للنظر كما تعطي تاثيرات مانعة للتغذية ممتازة. مشتق الديهيدرو كان فعالا ولكنة اقل فاعلية كمانع للتغذية (جدول ٥-١٤).



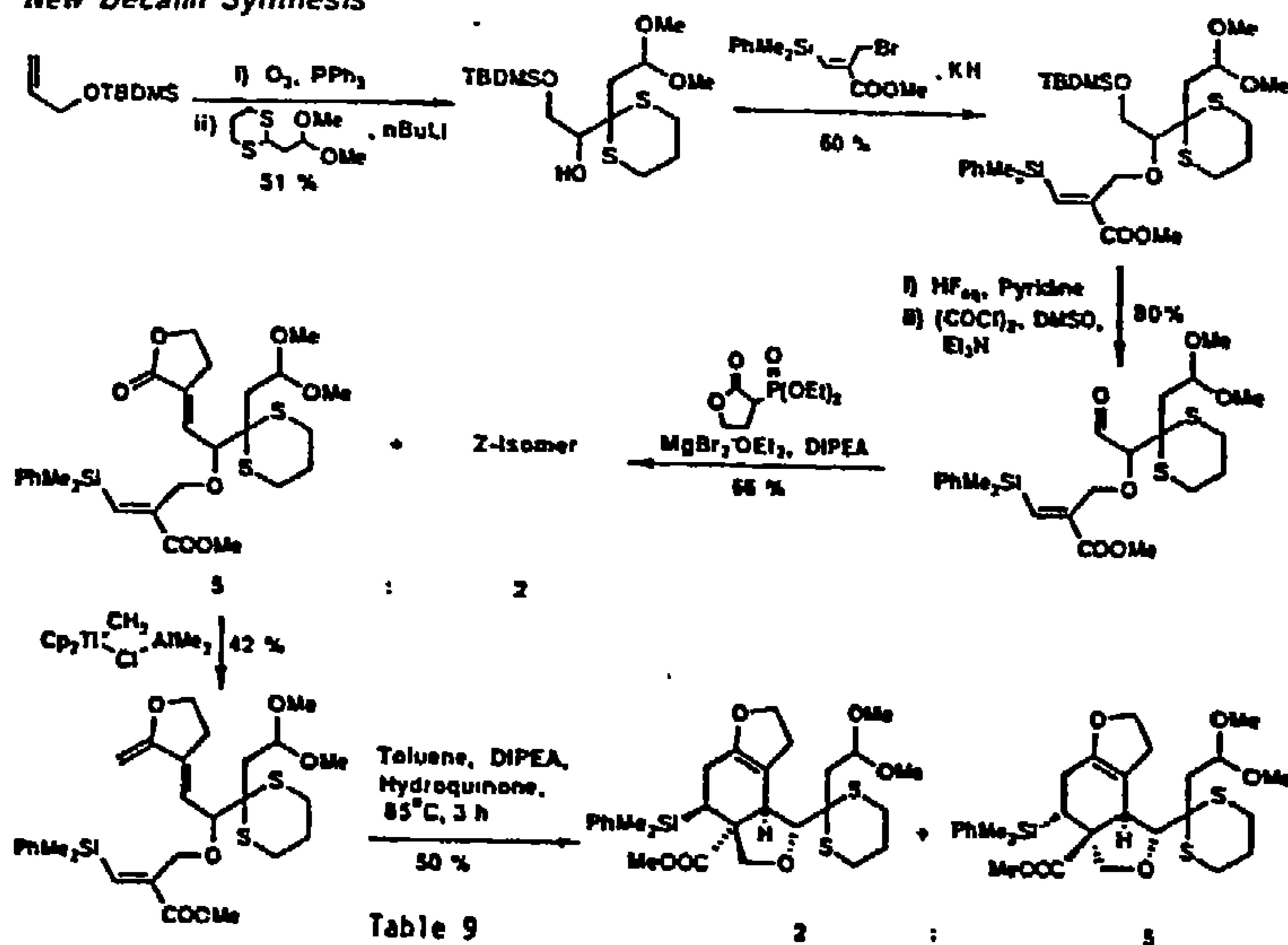
	ANTIFEEDANT INDEX ((C-T)/(C+T))%	
	Spodoptera littoralis	Heliothis virescens
Azadirachtin	99 (1.1)	77 (4.8)
(model)	66 (2.3)	54 (6.8)
Dihydroazadirachtin	100 (0.0)	67 (12.2)
(model)	55 (7.3)	-6 (11.4)
(epoxide model)	87 (6.9)	

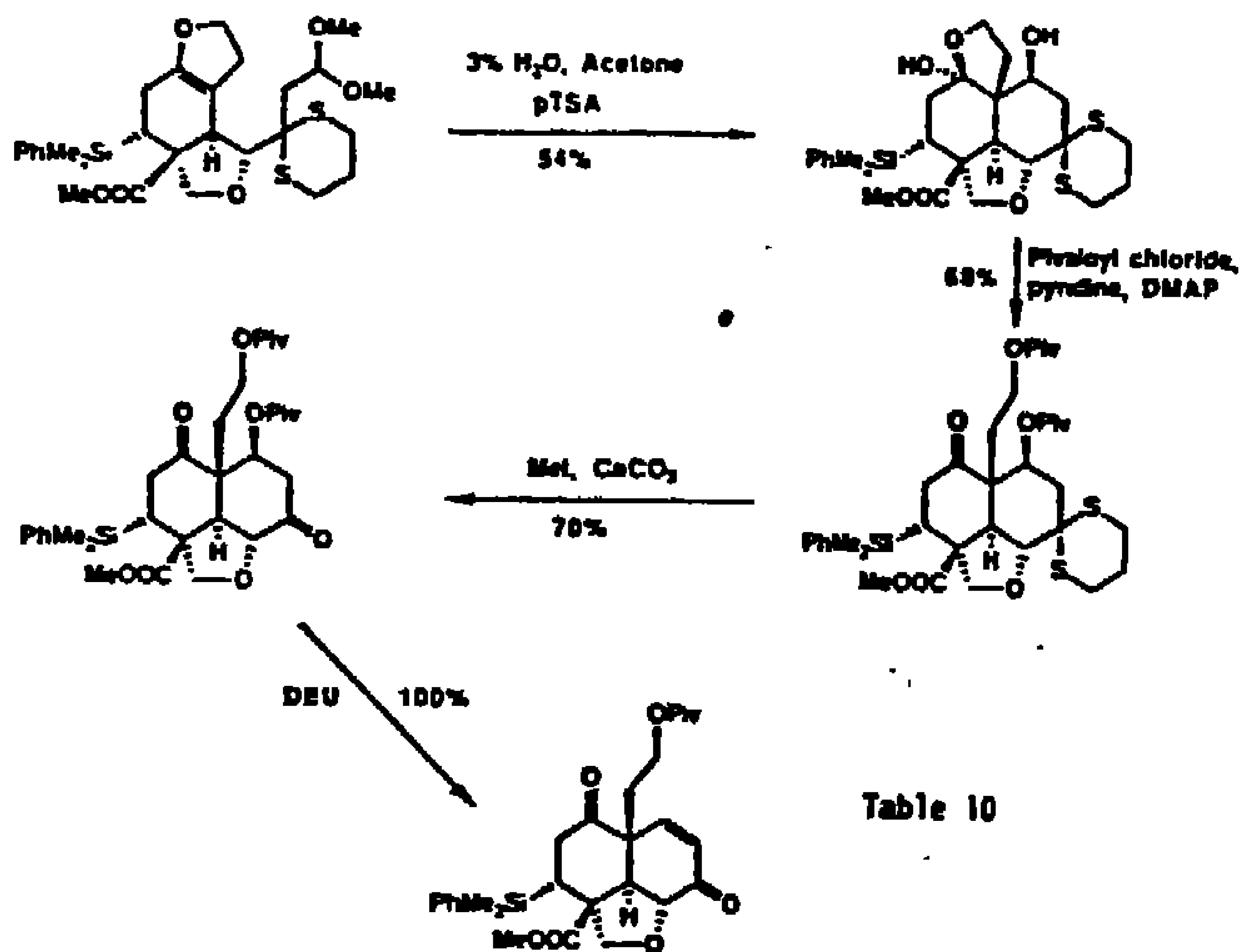
تجهيز مكونات النموذج هذه تم الاشارة اليها في مواضع اخري (المراجع ١١، ١٢). تخليق جزء النموذج لجزئ الازاديراختين تمت الاشارة الية كذلك والخطوة الاخيرة من هذا التخليق موضح في النظام Scheme-8. في الاساس فان المنتج النهائي يعتبر بادئ للتخليق الكلي للازاديراختين. عند الاختبار فان هذا الجزء الصغير المنزوع لم يظهر أي نشاط مانع للتغذية خلال الخطوات المبكرة في تخليق الجزء المفصول. استغلت هذه العملية الي تفاعل دايلز-الدر فيما بين الجزيئات لعمل حلقتان

في النظام مع درجة عالية من التحكم والسيطرة علي الكيمياء الفراغية. هذه الدراسات النموذجية الاولية اعطت معلومات قيمة عن امكانيات المناورة بالمجموعة الدالة في هذه الجزيئات المعقدة. لقد ادت من هذه الدراسات الي الاستفادة بالطريقة التي تستخدم لعمل الترتيب المطلوب 1,3-diaxial diol في الحلقة (A). مركب النموذج ولو انه غير نشط يحتوي علي ثمانية مراكز فراغية شائعة مع المركب الطبيعي نفسة. هذه الدراسات فتحت الطريق لاقتراب بديل والذي يستخدم الان في تخليق الازاديراختين.



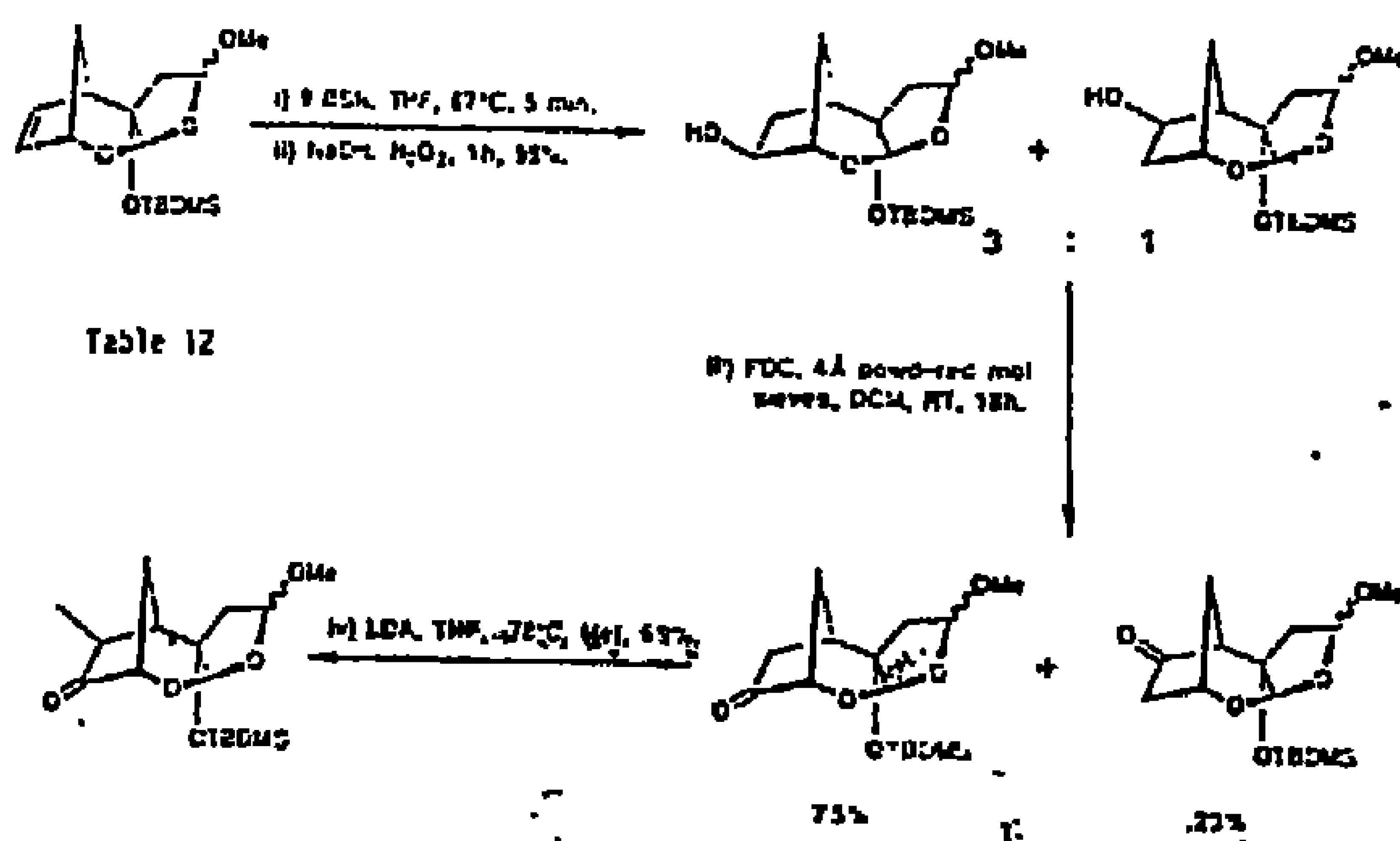
تخليق الازاديراختين ومشتقاتة يمثل تحدي رهيب ويتطلب الاستفادة من كل طرق ونظم التخليق الحديثة. بوجة خاص فان الافراط في الوظائف شديدة الحساسية للكيميائيات قد تعقد من مشاكل التخليق نفسها. لقد قام الفريق البحثي باختيار عمل هذا الجزئ في اقتراب متجمع تم فيه دمج شريحتان تكون الرابطة C8-C14 في المرحلة الاخيرة من التخليق. لقد حدث تقدم كبير في تجهيز هذه الاقران المندمجة. في البداية تم عمل تخليق جديد استخدم سليكون احلالي للداينوفيل وهو العنصر المحدد لتفاعل دايلز-الدر. هذه المجموعة تسهل كذلك ادخال مجموعة ايدروكسيل في الكربون C-3 من خلال عملية Silyl-Baeyer- Villiger process. هذا الطريق الجديد حقق نجاح مع المنتجات المؤكسدة في الكربون C-19 والذي كان يصعب الحصول عليه مع النظم السابقة (Scheme 9,10).





في النهاية تم وضع طريق دقيق لشريحة الاسيتال الباقية علي اليمين في اتجاه الصورة الفعالة ضوئيا الصحيحة. هذه الشريحية مناسبة للارتباط مع طرق اخري. هذا التتابع يقدم عدد كبير من المركبات المجهزة او المحورة لتجهيز المشتقات (Schemes 11,12).

Table 11



بالرغم من انه مازال هناك طريق طويل لتخليق الازاديراختين فان معظم المعلومات الاساسية قد استكملت. التخليق سوف يقدم مواد لاستشعار النواحي الاساسية للتقنيات الخاصة بالفعل في مختلف انواع الحشرات وقد توصل الي فرص جديدة في مكافحة الحشرات.

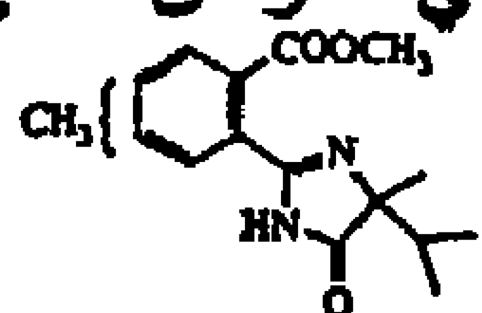
REFERENCES

1. Aede Groot, Recl Trav. Chim. Pays-Bas Belg. 105 (1986), 513-527.
2. Worhington, J. Chem Soc., Pcrkin Trans. I, (1983), 1579-1589).
3. S.V. Ley. P.S. Jones, N.S. Simpkins and A.J. Whittle, Terahedron, 42. (1986), 6519-6534.
4. S.V. Ley, J.N. Bilton. H.B. Broughton, R.S. Jones, Z Lidert, E.D. Morgan, H.S. Rzepa, R.N. Sheppard, A.M.Z Stawin and D.J. Williams, Tetrahedroa, 43. (1987), 2805-2815 and references therein.
5. M. Jecobson 1988 Focus on Phytochemical Pesticides, CRC Press Ioc, Boca Ra:on Florida 1989, ISBN 0-8493-41019.
6. S.V. Ley. J.C. Arderson, W.M. Blaney, P.S. Jones, Z. Lidert, E.D. Morgan. N.C. Robiason. D. Santafianos, M.S.J. Simmonds. And P.I Toogood, Tetrahedron, 45, (1959), 5175-5192.
7. W.M. Blaney, M.S.J. Simmonds, S.V. Ley. J.C. Anderson and P.I Toogood, Ento oI. Exp. Appl 55. (1990), 149-160.
8. M.S.J. Simmonds. W.M. Blaney, s.V. Ley, J.c. Anderson and P.I Toogood, Ento oI. Appl. 55. (1990), 169-181.
9. J.C. Anderson, S.v. Ley, N.G. Robisnson and R.N. Sheppard, Tetrahedroa Lett, 29. (1988), 1849-1852.
10. J.N. Bilton, P.S. Jones, S.V. Ley, N.G. Robinson and R.N. Sheppard, Tetrahedroa Lett, 29, (1988), 1849-1852.
11. S.V Ley, D. Santafianos, W.M. Blaney, M.S.J. Simnonds, Tetrabedron Lett, 28, (1987), 221-224.
12. Schmerling, L., U.S. Patent 2.881.223 (to Universal Oil Products Co.) (Apr. 7,1959).
13. Meyers, R.K., and H. Rakoft, Ph.D. Theses, Purdue University, 1950; F.T. MeBee, H.Rakoft, and R.K. Meyers, J.Am. chem. Soe., 77, 4427, (1955).
14. Haubein, A.H., U. S. Patent 2.806.813 (to Hereules Powder Co.) (Sept. 17, 1957).

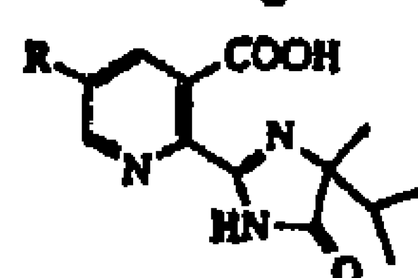
سابعا: تخليق وبيولوجية مبيدات الحشائش ايميدازولينون
Synthesis and biology of the imidazolinone herbicides

منذ اكثر من عشرين عاما مضت شهدت الشركة بزوغ فجر تجهيز مبيدات الحشائش من مجموعة ايميدازولينون. منذ عام ١٩٨٤ تم تسويق مركبين من هذه المجموعة هما الارسينال واسكبتر وكان هناك العديد في مراحل متقدمة من التطوير.

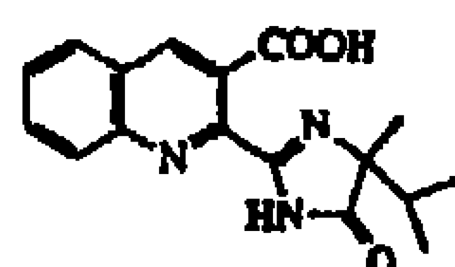
التركيب الكيميائي لاربعة من مبيدات الحشائش موضحة في العرض التالي:



ASSERT® Herbicide



ARSENAL® Herbicide (R = H; isopropylamine salt)
PURSUIT® Herbicide (AC 263,499; R = C_2H_5)



SCEPTER® Herbicide

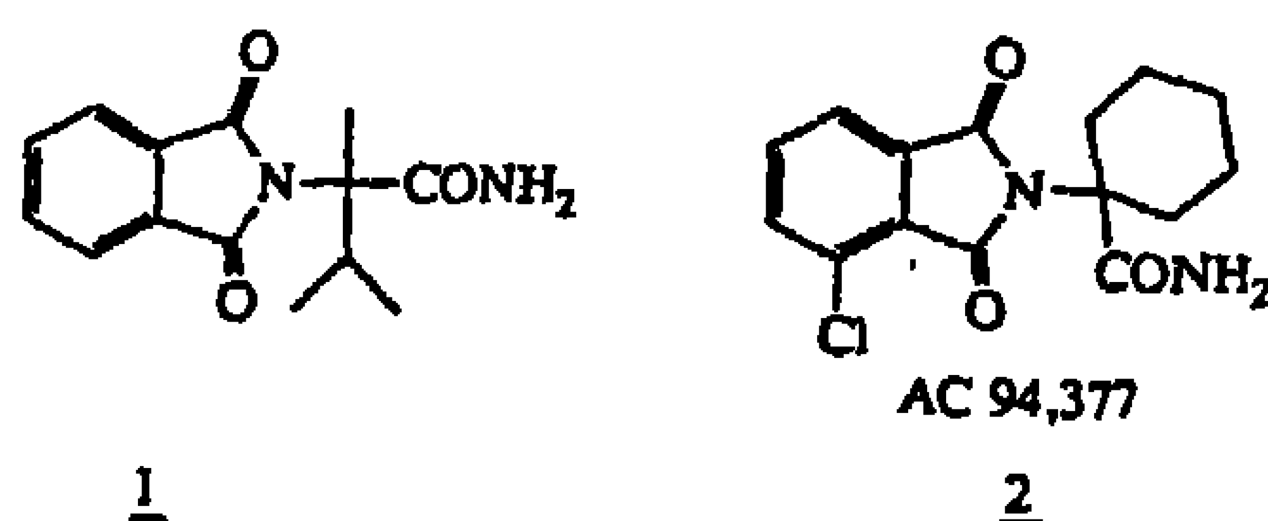
*Trademark American Cyanamid Co.

توضيح التركيب بهذا الشكل يظهر متطلبات احداث الفعل البيولوجي العالي بشكل واضح. حلقة الايميدازولينون يفضل ان يحدث فيها احلال بمجموعة الميثيل والايزوبروبيل وترتبط بحلقة عطرية تحتوي علي مجموعة كربوكسيل في الوضع اورثو ortho. عندما يكون جزء الاريل في الجزئ غير متماثل كما في البيريدين يصبح في الامكان عمل اكثر من توجية واحد لهذه المجاميع. مع البيريدين فان التركيب الموضح مع الارسينال فقط هو الذي لظهر فاعلية بيولوجية عالية. قبل الخوض في هذا التخليق والفاعلية البيولوجية للايمدوازولينون تجدر الاشارة الي الوصف المختصر لكيفية اكتشاف هذه المركبات.

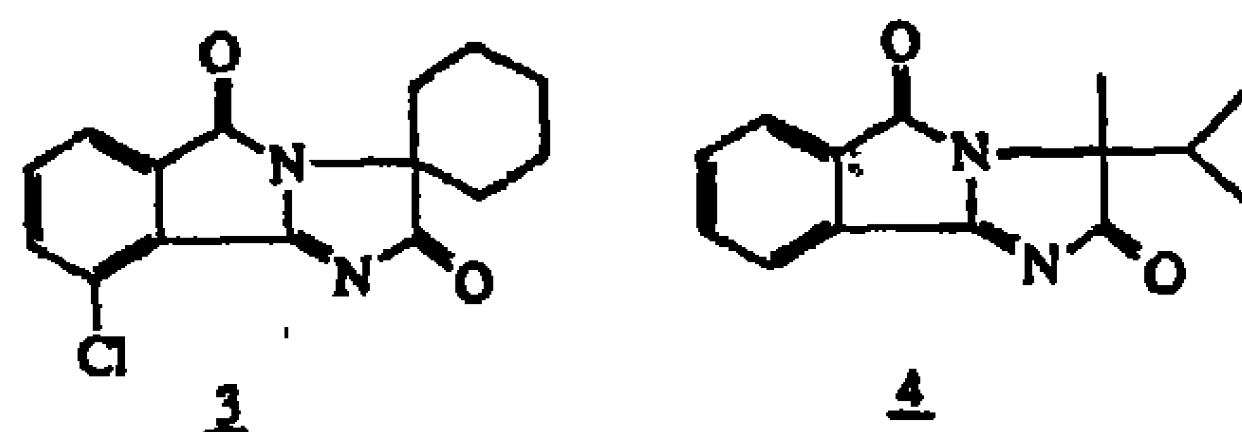
تاثير وانعكاس هذا الانجاز مشابة للعديد من انجازات العلاقة بين التركيب والفاعلية في الزراعة والكيمياء الصيدلانية والتي تتضمن اكتشاف اقسام جديدة فعالة من المركبات والتي بدأت مع زيادة الكشف العشوائي للمركب القائد. لقد تاكد ذلك من التشابة النسبي لمنتج الايميدازولينون مع المركب القائد الاصلي. لقد بدأ هذا البرنامج

مع الحصول علي الفثاليميد (١) phthalimide والذي اظهر فعل ابادي كافي علي الحشائش عند معدل ٤ كجم/هكتار وكان هذا ضمان للعمل في مجال التخليق. هذا العمل خاصة ما وجة نحو تحديد تاثير الاحلال في حلقة الفينيل والذي نتج في سلاسل من المركبات والتي لم تظهر تاثير ابادي علي الحشائش ولكنها اظهرت نشاط كمنظمات نمو نباتية.

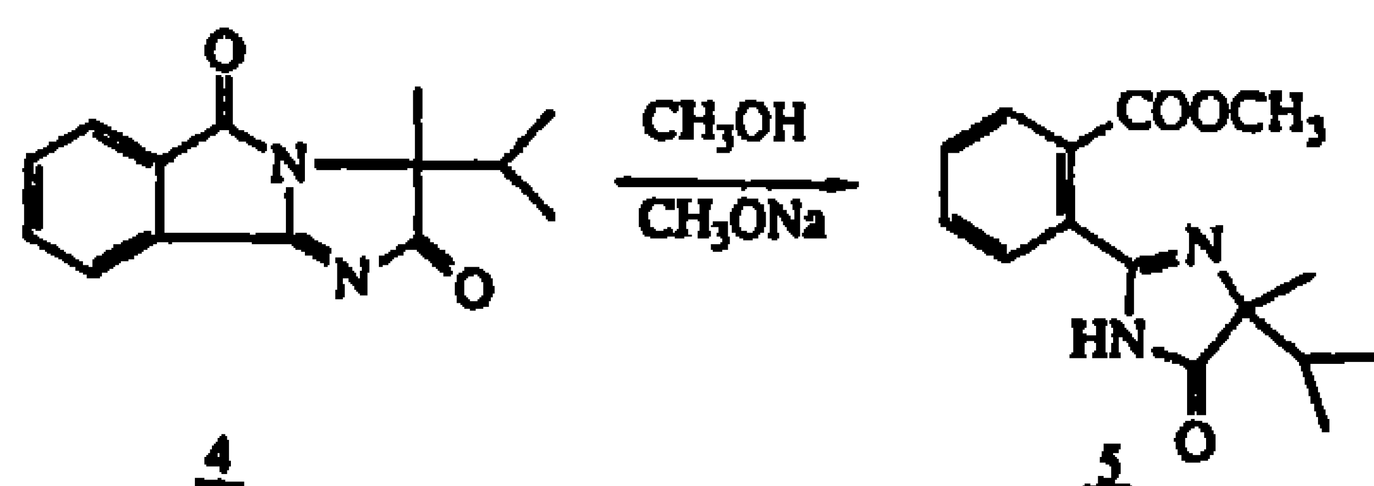
- من اكثر هذه المركبات فاعلية AC 94,377 (2) حيث ظهرت إصدارات كثيرة عن هذا المركب والمركبات الاخري المرتبطة به (المرجع-١). مركبات الفثاليميدات هذه تتصرف بشكل قريب جدا مع مشابهات حامض الجبريليك. لقد اظهر AC 94377 نتائج موجبة في العديد من الاختبارات التي تستخدم في العادة للتاكد من وجود المجموعة الفعالة والنشاط لحامض الجبريليك (المرجع-٢).



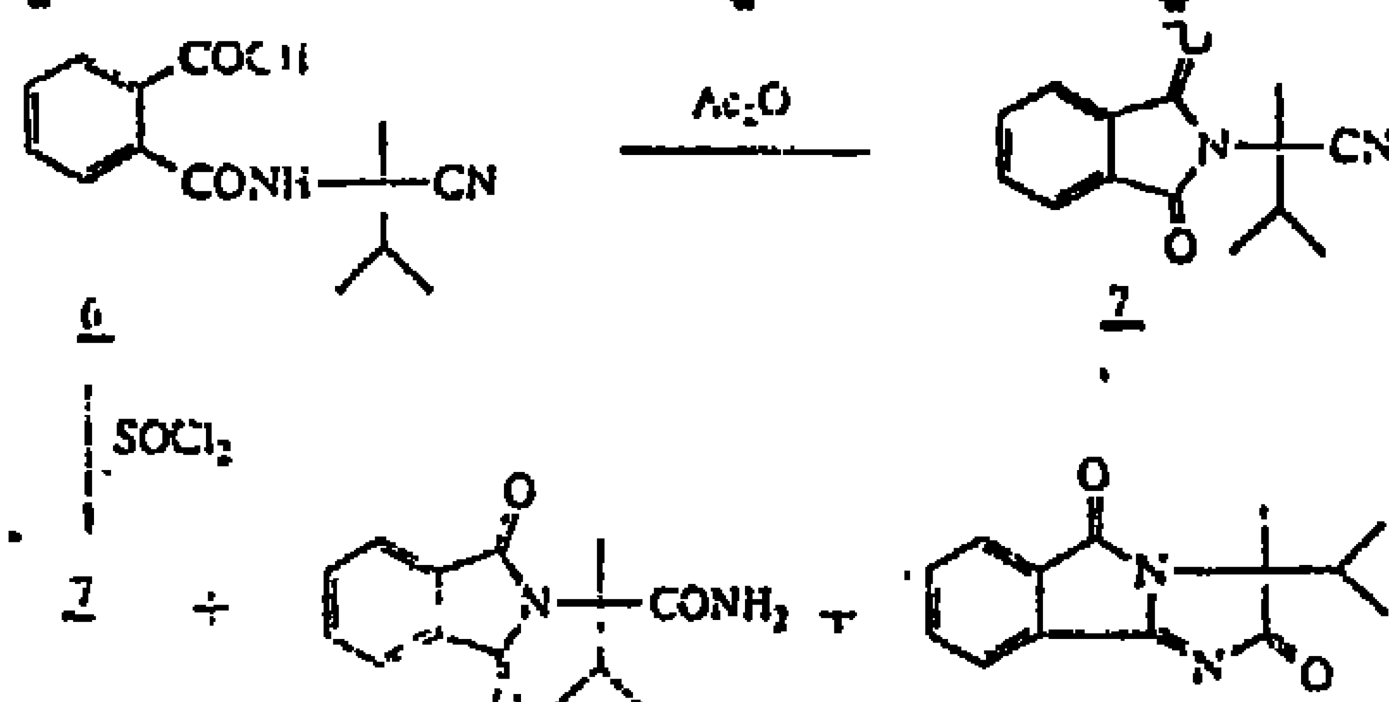
- خلال برنامج التخليق هذا تم عزل مركب حلقي جديد (3) من تفاعل مخلوط وقد وجد انه يملك بالضرورة نفس النشاط البيولوجي المشابة لحامض الجبريليك (GA) وبادئ الفثاليميد. عند تخليق هذا النوع من التركيب وجد ان مشتق المركب (3) والقسمي (4) له نشاط عالي ملحوظ ليس كمنظم نمو نباتي ولكن فعل ابادي غير اختياري علي الحشائش. لقد بذلت مجهودات كبيرة لتحديد مظلة هذا الكشف من الناحية الكيميائية ولم يمكن الحصول بشكل مباشر علي مركب تجاري ولكن سمح هذا بالكشف عن بعض النواحي الكيميائية الجديدة وبالتالي تخليق الايميدازولينون.



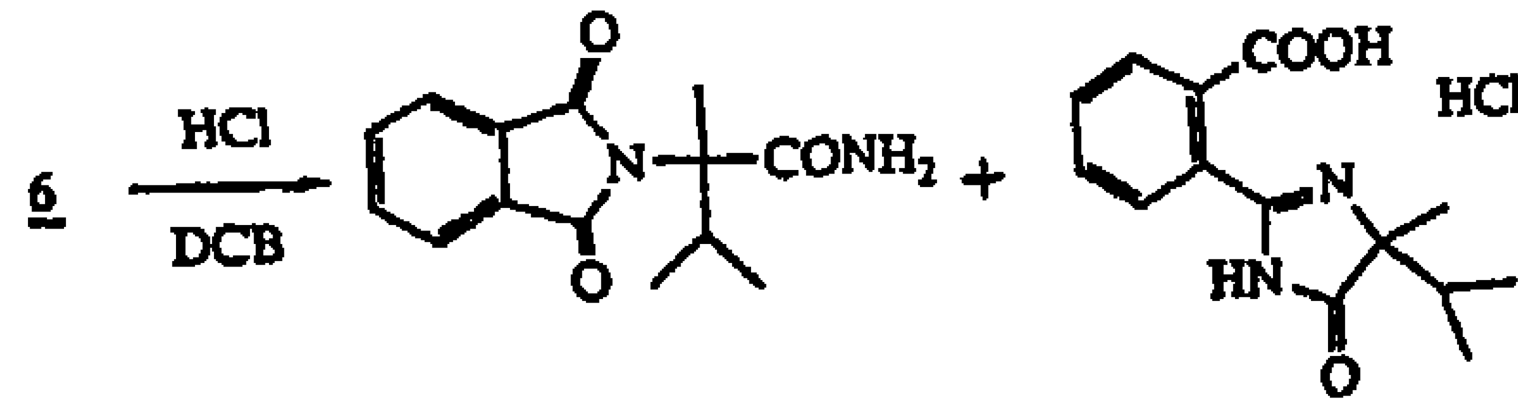
■ الايميدازولينون الاول (5) تم تجهيزة في البداية من المركب 4 من خلال تفاعل (4) مع الميثوكسيد في الميثانول. هذا المركب له مستوي عالي من النشاط الابادي ضد الحشائش مع نوع من الاختيارية في الارز. لقد كان هذا بداية فتح برنامج التخليق للايميدازولينون المناسب والذي بدأ عام ١٩٧٥ ومازال شديد الفاعلية.



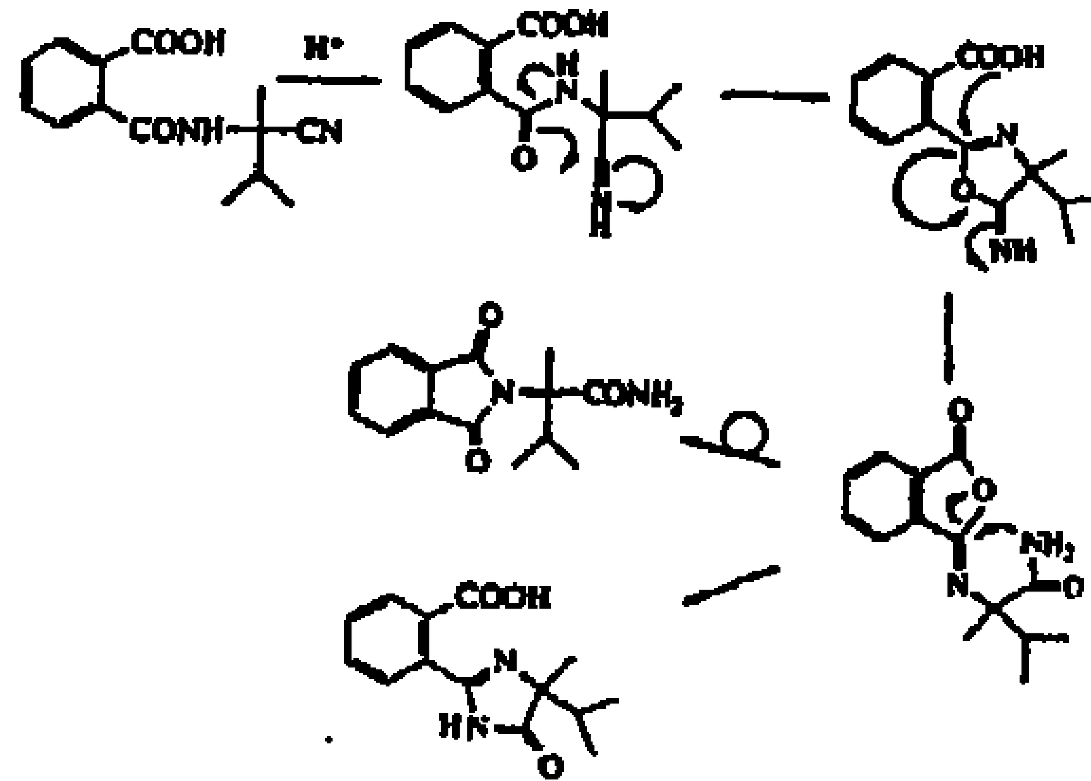
■ لقد اتضح ان المركب (5) كان اول الايميدازولينون المجهز ولو ان هذا لم يكن دقيق. نود التذكرة ان الايميدازولينون عمل مبكرا بدون تمييز التكوين. خلال وقت التخليق للفثاليميدات كمنظمات نمو نباتية كانت هناك محاولات كثيرة وجادة لايجاد طرق جديدة ومن الطرق التي استخدمت في التخليق ما اشتمل علي الخطوات التالية:



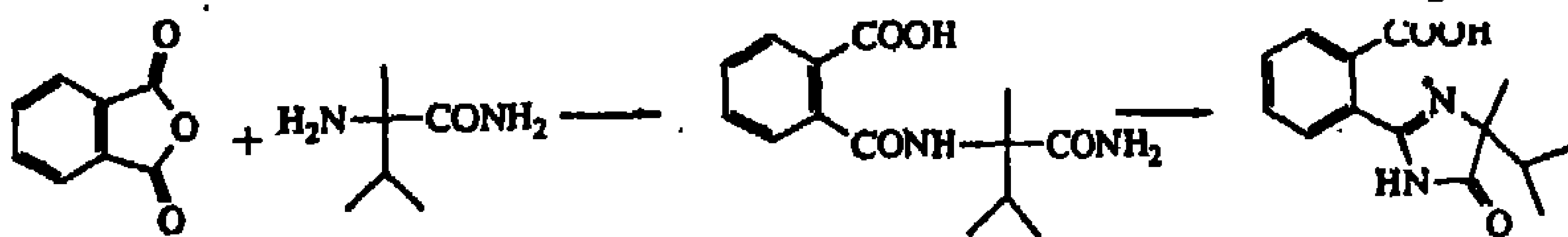
■ الاسيتيك انهدريد تحول الاميد (6) الي الايميد (7) مع انتاجية ممتازة. احلال الاسيتيك انهدريد مع الثيونيل كلوريد انتج تفاعل فوضوي يتسم بالقذارة messy reaction. لذلك فانه بالرغم من ان المركب (7) مازال هو المنتج الرئيسي فانه تكون كذلك الايميد (8) مع كميات صغيرة من مشتق ثلاثي الحلقة (9). لقد ساد الاعتقاد بان كلوريد الايدروجين الذي ينفرد في التفاعل قد يكون مسئولا عن هذا الاختلاف. لكي يختبر هذا تم معاملة المركب (6) مع كلوريد الايدروجين في الميثيلين كلوريد في زجاجة محكمة القفل علي ٦٠°م. المنتجات الكبري موضحة ادناه ولو انه في هذا الوقت لم يستطع الفريق البحثي تمييز ايميدازولينون هيدروكلوريد.



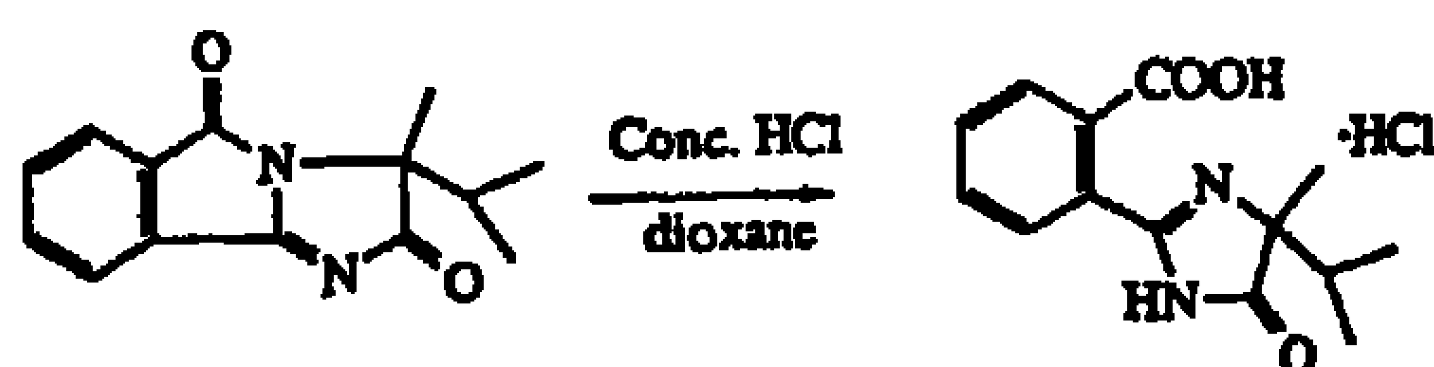
في وقت لاحق تم اعادة فحص هذا التفاعل وقد اتفق علي ان هذا التفاعل يجب ان يجري بشكل مناسب علي درجة حرارة الغرفة في داي كلوروبنزين للحصول علي انتاجية جيدة من المركبين. السؤال كيف يمكن حدوث هذا التفاعل؟ لقد اعتقد ان النتريل تحدث له بروتونية ويحدث قفل للحلقة الي ايمينو اوكسازول. ترسيب مجموعة الكربوكسيل تعطي ايزوايميد والتي تتفاعل في اتجاهين : الاول يتضمن نتروجين اميد للحصول علي ايميدازولينون والاخر يتضمن حدوث مشابه للايزوايميد في الحصول علي الاميد المقابل. هذا الترتيب الاخير يبدو انه يحفز بالقواعد عدد الاحمـــــــــاض (Sauers واخرون ١٩٧١).



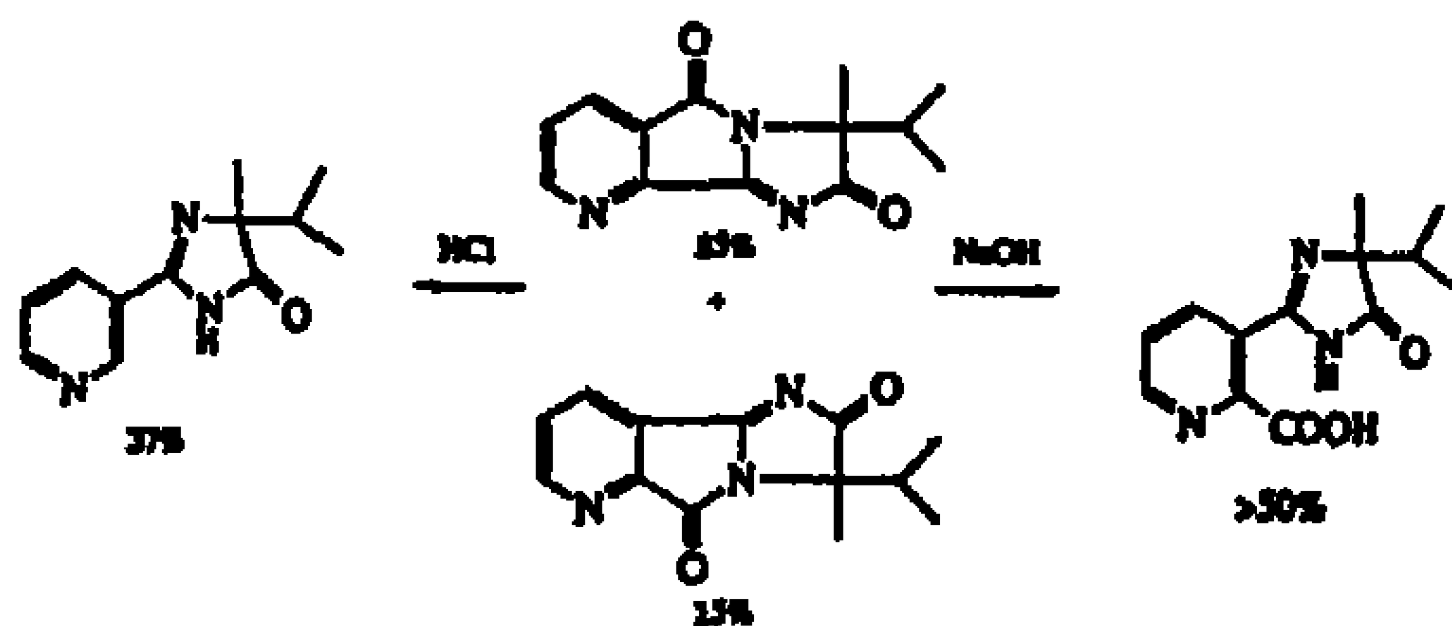
الطريق الاكثر مباشرة للايميدازولينون يكون من خلال حامض o-dicarboxylic و α- aminocarboxamide. الخطوة الاولي يمكن ان تجري في مذيب غير قابل للمزج مع الماء حيث يتم استخلاص المنتج في ايدروكسيد صوديوم ٥ عياري ثم يسخن المحلول علي درجة ٨٠°م للتاثير علي تكوين الحلقية cyclization. هذه العملية تتطلب أي انهدريد وليس دائما خاصة مع البيريدين ومشتقات الكينولين وهي تؤدي مباشرة للحامض.



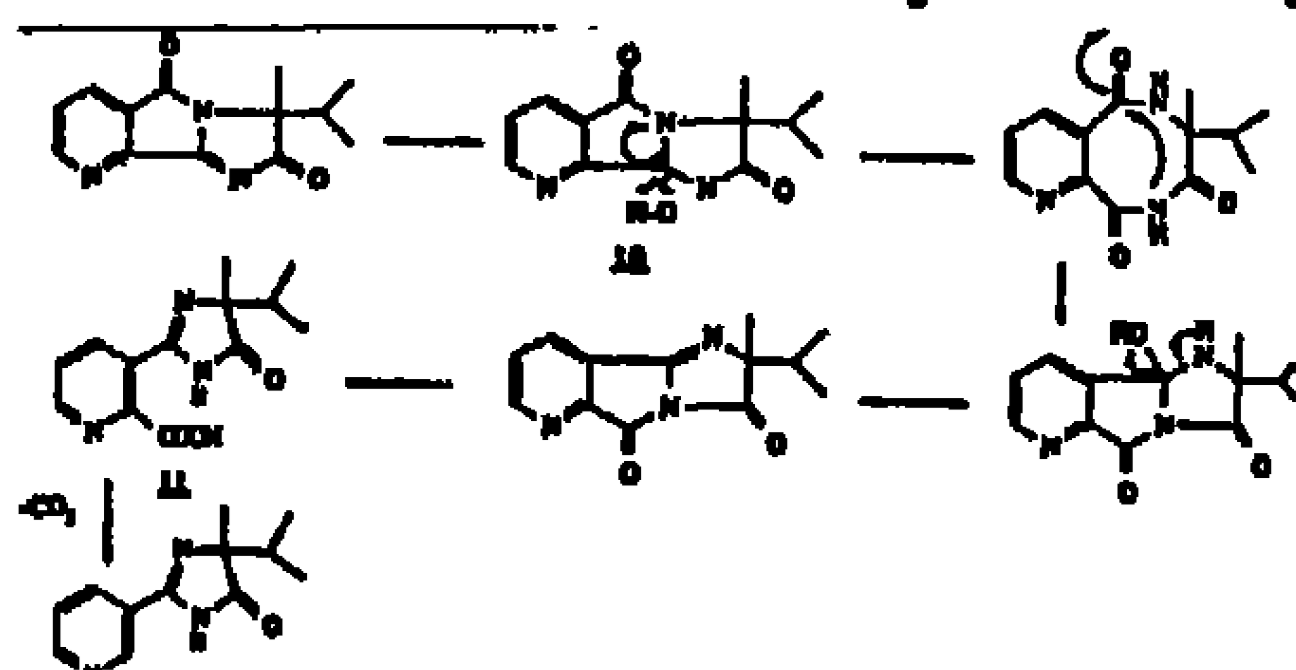
■ من الطرق الاقل مباشرة للاحماض المستخدمة المشتق ثلاثي الحلقة. هذه الطريقة تتضمن تسخين المركب ثلاثي الحلقة في مخلوط من حامض الايدروكلوريك/الديوكسان بينما الايميدازولينون يتسرب من المحلول. من الوهلة الاولي يبدو ان هذا العمل عبارة عن تحلل مائي بسيط ولكن بعض التجارب المتتابعة ادت الي الاقتراح بان هذا الاقتراب قد لا يكون مباشر.



■ عندما اجريت محاولات علي نفس التفاعل ولكن مع سلاسل البيريدين حدث تفاعل لم يكن متوقعا. المادة البادئة ثلاثية الحلقة كانت خليط من مشابهات ٨٥% كانت تملك مجموعة الكربونيل عند الكربون C3 و ١٥% عند الكربون C2 لحلقة البيريدين.

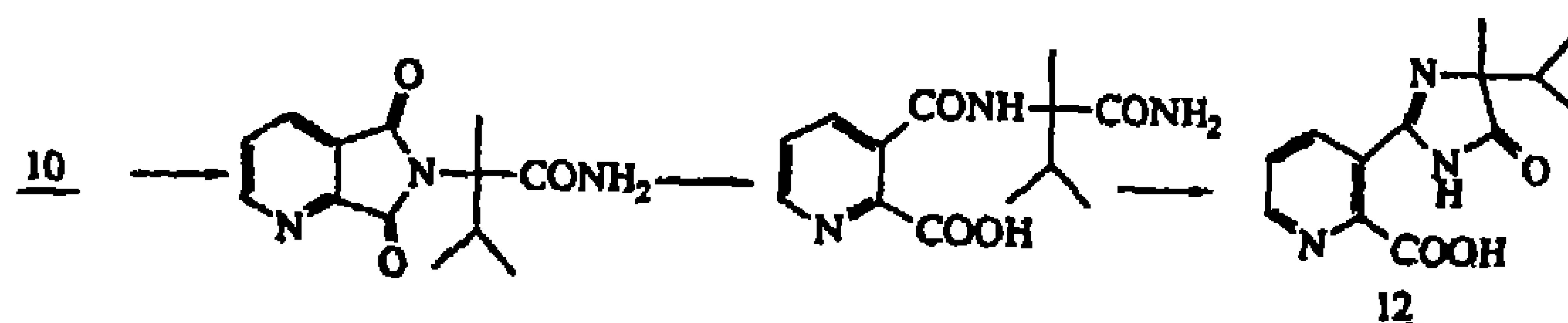


■ البدأ بمادة بادئة غير متماثلة Unsymmetrical اظهرت حدوث شئ غير عادي وقد تم استقراء النتائج علي النحو التالي:

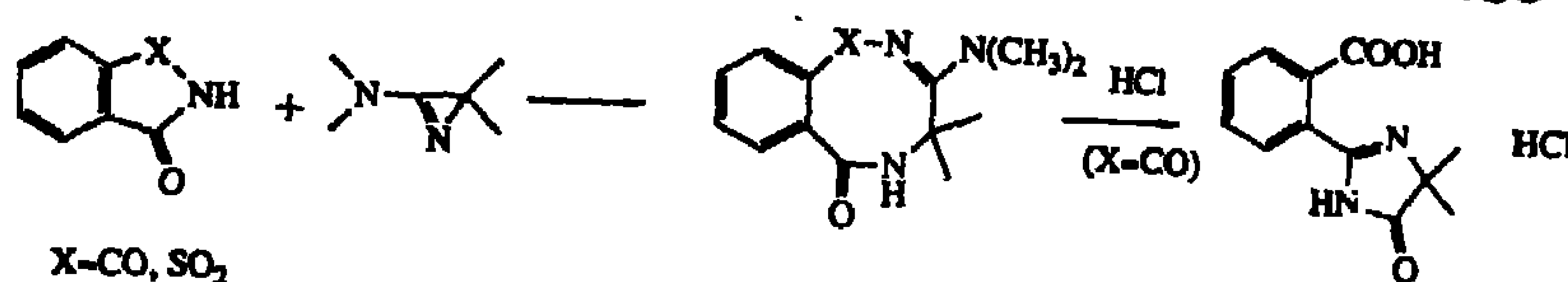


■ تكوين الهيدرات مثل المركب (١٥) عادي في هذه السلاسل وهذا النوع من المنتجات يمكن عزلة. تكوين حلقة ثمانية الكربون متبوعة بتفاعل انتقالي زاوي تعطي مركبات ثلاثية الحلقة مختلفة والتي يمكن اجراء التحلل المائي عليها للحصول علي

حامض بيكولينيك picolinic acid (١١). ازالة الكربوكسيل decarboxylation للمركب (١١) ادي للحصول علي المنتج الملاحظ. التفاعل تحت الظروف القاعدية يمكن ان يستمر بنفس التقنية ولكن يوجد تفسير بديل لهذه النتيجة. فتح الحلقة في المركب (١٥) يؤدي الي تكوين الاميد imide اكثر من تكوين الحلقة الثمانية. التحلل المائي عند مجموعة ٢-كربونيل متبوعة بتكوين الحلقة المساعدة بالقاعدة تعطي المركب (12).

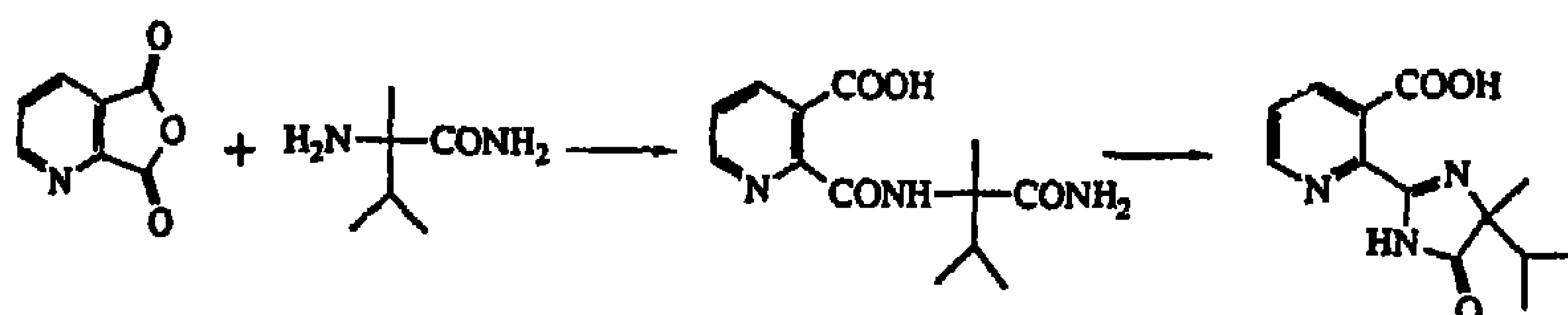


- تكوين الحلقة الثمانية لم تكن صعبة علي الاطلاق كما اتضح من دراسات Schmid ومعاونوه (١٩٧٧) الذي اجري تفاعل ٣-دايمثيل امينو-٢,٢-دايميثيل-٢-H-ازيرين مع الفثاليميد والسكارين. تركيب المنتج من السكارين تم تحديده بواسطة تحليل NMR وتاكد بتحليل التركيب باشعة X. عندما عومل المركب الناتج من الفثاليميد بحامض ٣ عياري الايدروكلوريك تم الحصول علي ايميدازولينون هيدروكلوريد.

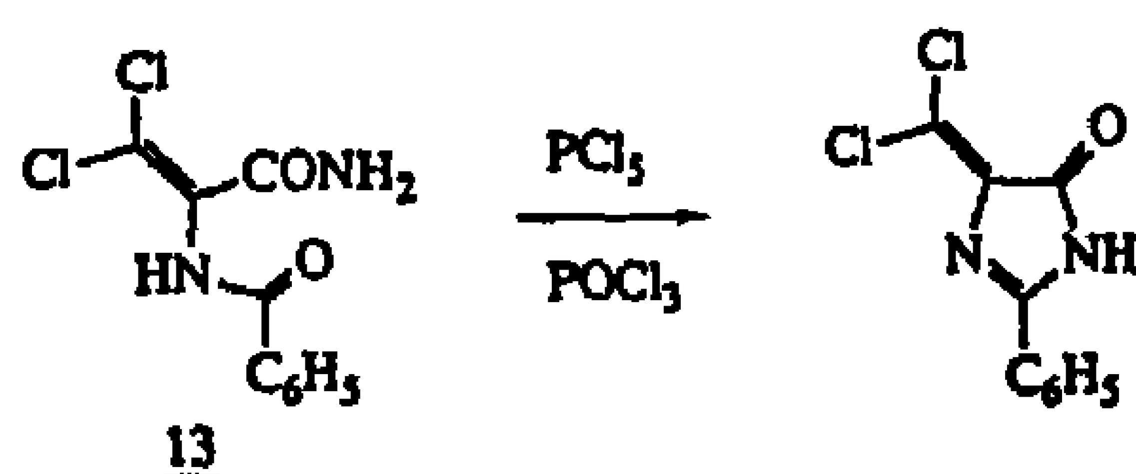


- اهداف برنامج التخليق كانت واضحة الا وهي تجهيز مجموعة من الاريل ايميدازولينونات لدراسة تاثير التركيب علي الفعل والنشاط البيولوجي. للقد ظهرت عقبتان في سبيل تحقيق هذه الاهداف. الاول انه غير متوفر كثير من احماض ORTHO-DICARBOXYLIC خاصة في سلاسل البيريدين والكوينولين ، الثاني وجود متطلبات كيميائية. ريولوجية REGIOCHEMICAL لاحداث النشاط المناسب. المركب الذي به مجموعة كربوكسيل في الوضع (٣) وحلقة الايميدازولينون

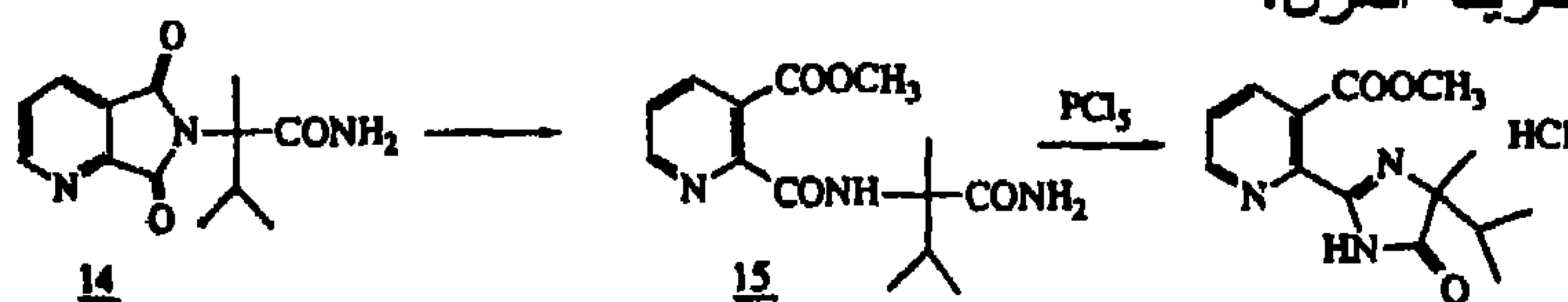
في الوضع (٢) في البيريوين وسلاسل الكينولين فقط هي التي كان لها فاعلية عالية. المركب من ٤,٣-دايكربوكسيليك اسيد كانت فقيرة الفاعلية.



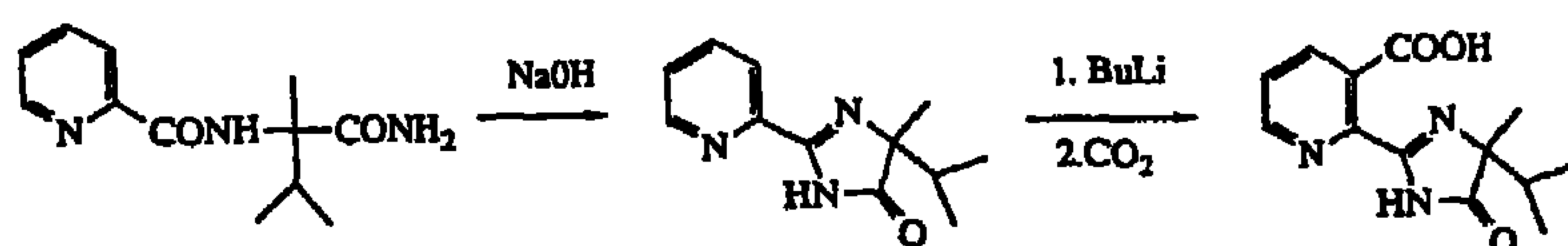
■ تفاعل انهيدريد الكينولينيك مع α-ميثيل فالين اميديعطي منتجات ٣ : ١ نيكوتينيك الي فينوليك. يمكن تحسين هذه النسبة بشكل كبير اذا اجري التفاعل في وجود البيريدين. يوجد حل بديل مبني علي دراسات البحاث الروس عام ١٩٧٨ (المرجع ٥). لقد وصف البحاث الروس تفاعل داي اميد (١٣) مع مخلوط من اوكسي كلوريد الفوسفور والبنتاكلوريد.



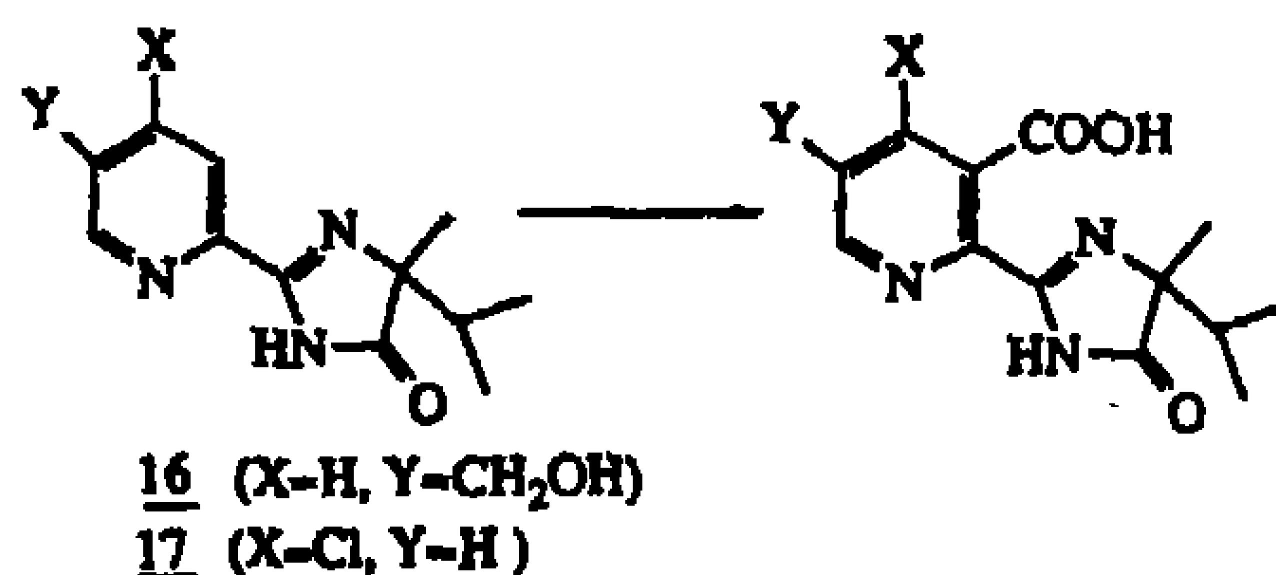
■ لقد كان هذا التفاعل هو الاساس للتخليق الاختياري للنيكوتينات المطلوبة. في هذا التتابع تم تفاعل الايميد (١٤) مع الميثوكسيد للحصول علي النيكوتينات (15) بانتاجية اعلي من ٨٥%. هذا قد يكون المنتج الدنيا ميكي الحراري thermodynamic الذي يتكون عبر الاتزان خلال الايميد طالما معروف ان الامينات تتفاعل بداية مع مجموعة كربونيل الكربون C-2 وهذا قد تكون معاملة الاستر (15) مع اكسي كلوريد الفوسفور والبنتاكلوريد والتي اعطت انتاجية جيدة للمطلوب ايميدازولينيل نيكوتينيت. لقد تم تطوير طريقة محسنة حيث تمت اضافة الاستر (15) لمحلول بنتاكلوريد الفوسفور لوحدة في التولوين. في هذا النظام فان الايدروكلوريد للمنتج يفصل من المحلول مما يسهل من طريقة العزل.



■ لقد تم تطوير الطريقة التي تحقق الظروف الضرورية لحامض O- DICARBOXYLIC وقد كانت غير ذات قيمة في تخليق المشابهات الخاصة وكذلك المشتقات في سلاسل البيريدين. لقد تم تطوير مجاميع عديدة تستطيع تثبيت ومعدنة الوضع اورثو بشكل مباشر في النظام العطري. لقد خلص الي ان مجموعة الايمادوزولينون قد تحقق هذا الغرض كذلك حامض البيكولينيك تم تكثيفة مع الامينو اميد والناتج داي اميد تم جعلة حلقى مع القاعدة. هذا الحامض يتطلب ٢,٢-مكافئات n- butyllithium لخلق وافراد الداي انيون dianion الذي يرتبط مع ثاني اكسيد الكربون ليعطي حامض النيكوتينيك المطلوب بانتاجية جيدة. اهمية هذه الطريقة انها تجعل في الامكان تخليق انواع كبيرة من المشتقات.

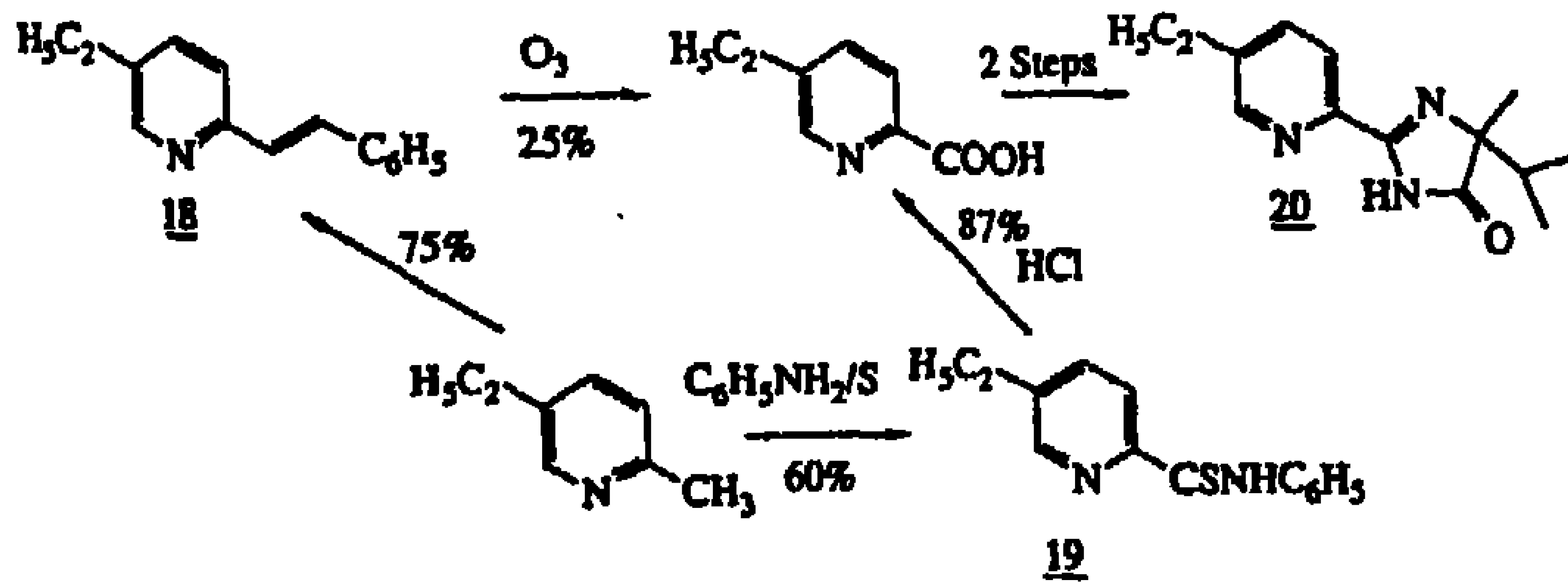


■ لذلك تم تجهيز عدد من مشتقات ٤ و ٥-بيريدين الاحلالية ومشتقات البنزين الاحلالية والتي يمكن تجهيزها اساسيا ووظيفيا ثم من خلال مجموعة الكربوكسيل تدخل الاورثو الي حلقة الايميدازولينون. من الامور المثيرة نجاح المعدنة للكحول 16 للتريانون والمعدنة للمركب ٤-كلوروبيريدين (17). المركب الناتج من (17) يجب ان يحور بواسطة احلال الكلورين بواسطة اصناف من المراكز المحبة للنواة.



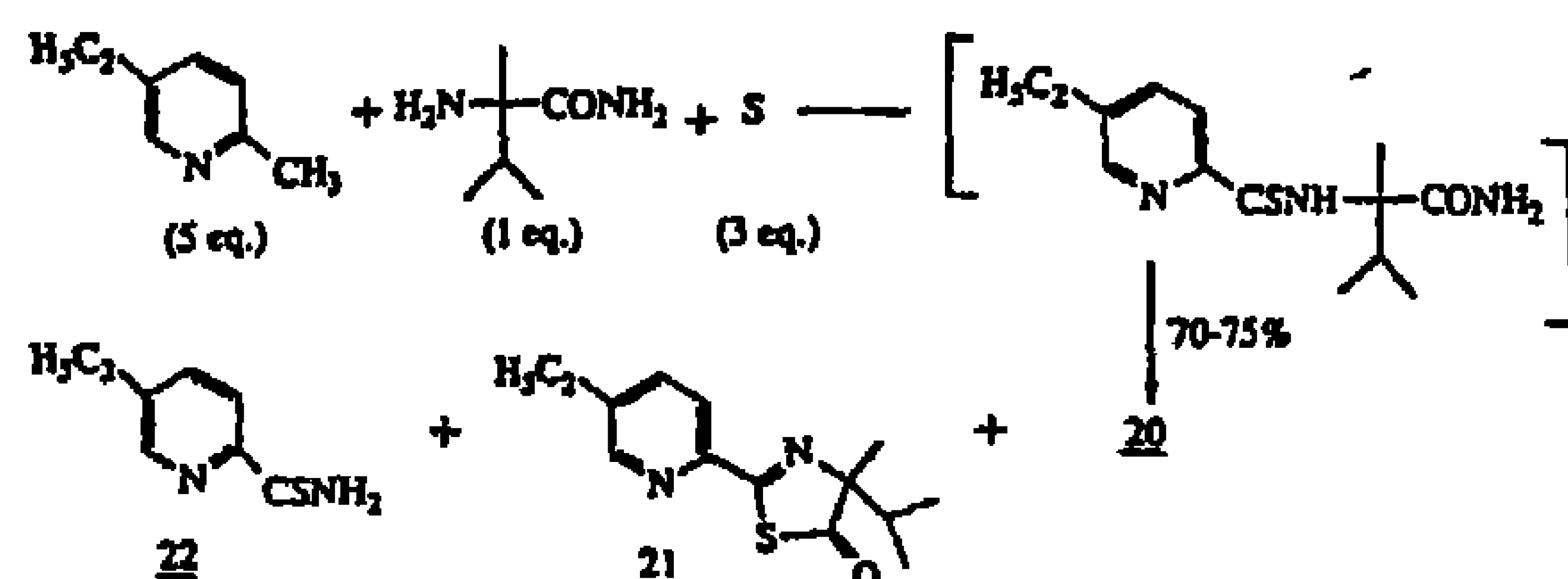
■ من الاهداف المبكرة في برنامج التخليق ما تمثل في تجهيز مشتق ٥-ايثيل بيريدين. السبب في ذلك تمثل في ان ٥-ايثيل -٢-ميثيل بيريدين واحد من اكثر البيريدنات المتاحة. مشتق ٥-ايثيل بيريدين ثبت شدة فعالية واختيارية تاثيره كمبيد

حشائش وكانت تجري في مرحلة التطوير التجاري. التخليق الاولي كان تقليديا. التكثيف مع البنزالدهيد اعطت الاوليفين 18 بانتاجية ٧٥%. المعاملة بالاوزون لهذه المادة مع مادة مؤكسدة اعطت حامض البيكولينيك المطلوب ولكن بانتاجية منخفضة. استعراض تفاعل willgerodt بواسطة E.V.Brown في التخليق (مرجع-٧) اوضح ان تحوير kindler يعمل بهدوء علي ٥-ايثيل-٢-ميثيل بيريدين لاعطاء الانيلين بانتاجية ٦٥% للثيواميد (19). التحلل المائي بالحامض اعطي حامض البيكولينيك. مطلوب خطوتان اخريتان للحصول علي مادة وسيطة فاتحة (20) مطلوبة للمعدنة metallation. لقد تاكد ان التتابع يمكن تقصيرة اذا امكن احلال الانيلين بواسطة ٢-امينو-٣,٢-دايمثيل بيوتنتيراميد في تفاعل ويلجيرودت. عند محاولة اجراء هذا التحوير وجد انه ليس فقط وبالتاكيد ان الامين يحل بالانيلين ولكن التفاعل يستمر قدما للحصول علي الادازولينون (20) في خطوة واحدة.

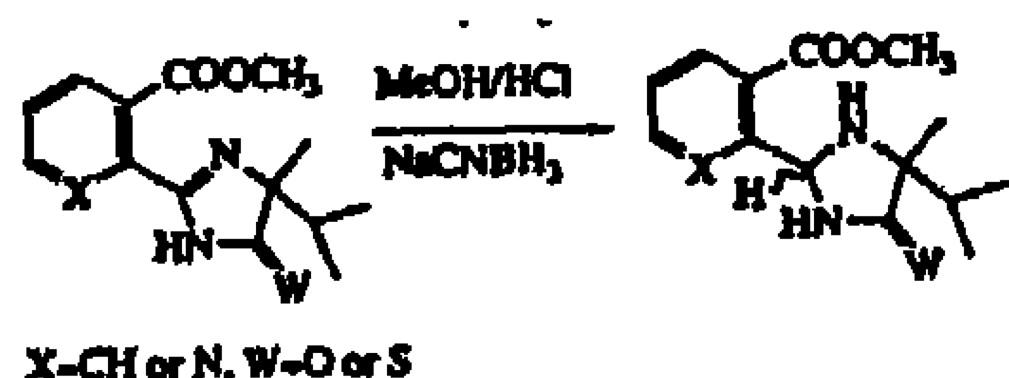


■ لقد تم فحص التفاعل بتفصيل واضح. الانتاجية العالية للايميدازولينون (20) تم الحصول عليها عندما كانت النسبة بين البيريدين : الكبريت : الامين ٥ : ٣ : ١. استخدام هذه النسب ولحرارة ١٨٠-٢٠٠°م يمكن تحقيق انتاجية من ٧٠-٧٥%. المركبات الضئيلة تم توصيفها. الاول الثيازولينون (21) ويفترض انه ياتي من الثيواميد بطرد الامونيا عنه مع طرد كبريتيد الايدروجين. المركب الاخر (22) هو منتج willgerodt المتوقع من البيريدين والامونيا. تحول الايميدازولينون (20) الي حامض النيكوتينيك تم تحقيقة بواسطة طريقة المعدنة-الكربوكسلة والتي وصفت قبلا.

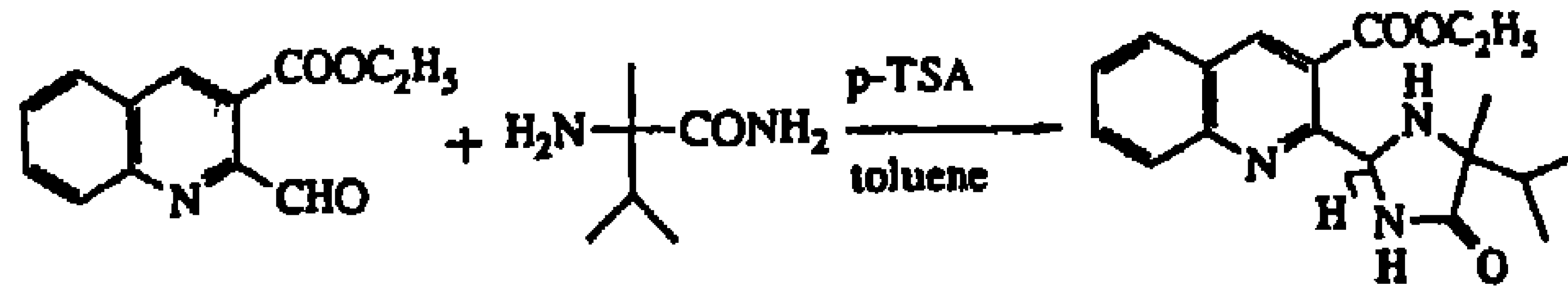
لقد لوحظ ان lda لا يجب ان تحل محل alkyllithium في خطوة المعدنة. عندما استخدام LDA حدثت المعدنة في مجموعة الايثيل عنه مع الحلقة.



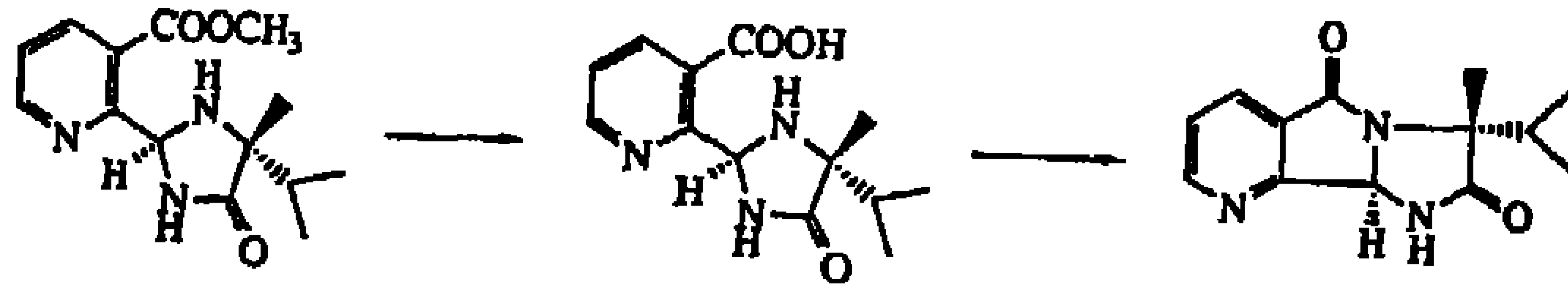
■ في المجالات ذات الاهمية الكبيرة في المركبات الفعالة حيويا الادوية الاولية PRODRUGS. هذا واضح في مجال مبيدات الحشائش علي وجه خاص بسبب ان كل الخواص الهامة للاختيارية النباتية والتي تقدر عن طريق قابلية المحصول او الحشيشة لعمل تفاعل كيميائي بينما لا تستطيع النباتات الاخري عمل نفس التفاعل او تكون اقل كفاءة. هذا يمكن حدوثةبشكل بسيط عن طريق التحلل المائي للاستر. من المركب او الدواء الاولي المعروف مع هذه السلاسل من المبيدات الحشائش هي الايميدازولينون المقابلة ولو انه مطلوب بيانات اكثر لبرهان انها هي نفسها ليست فعالة في الاساس. هذه المشتقات يمكن تجهيزها بشكل اكثر ملائمة عن طريق اختزال بورش Borsh reduction (المرجع ٨٠) لاستر الايميدازولينون.



■ تمت تنقية منتجات الديميدرو بواسطة الكروماتوجرافي للحصول علي مشابهات سيس وترانس في نسب حوالي ٣ : ١. هذه العملية لا تعمل في كل الحالات. الطريقة البديلة موضحة مع مشتق الكوينولين. مرة اخري وجد مخاليط من المشابهات الفراغية.



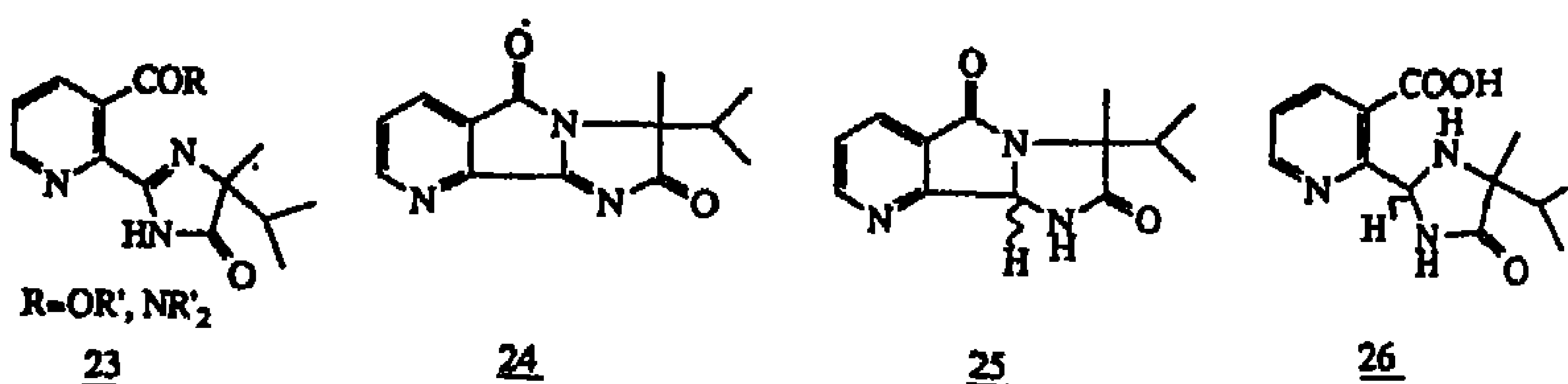
■ في حالات اخري تكونت قاعدة شيف فقط تحت هذه الظروف. لقد كان من الضروري حينئذ ان نعامل قاعدة شيف بالحامض وكمثال حامض الترايفلورو اسيتيك في الميثيلين كلوريد للتاثير علي الحلقة. استرات الديهيدو هذه يمكن ان تتحلل مائيا بالقاعدة ثم تحلق الاحماض للحصول علي منتجات معرفة من الناحية الفراغية الكيميائية. كلا المواد غير الحلقية والحلقية ثبت انها فعالة كمبيدات حشائش.



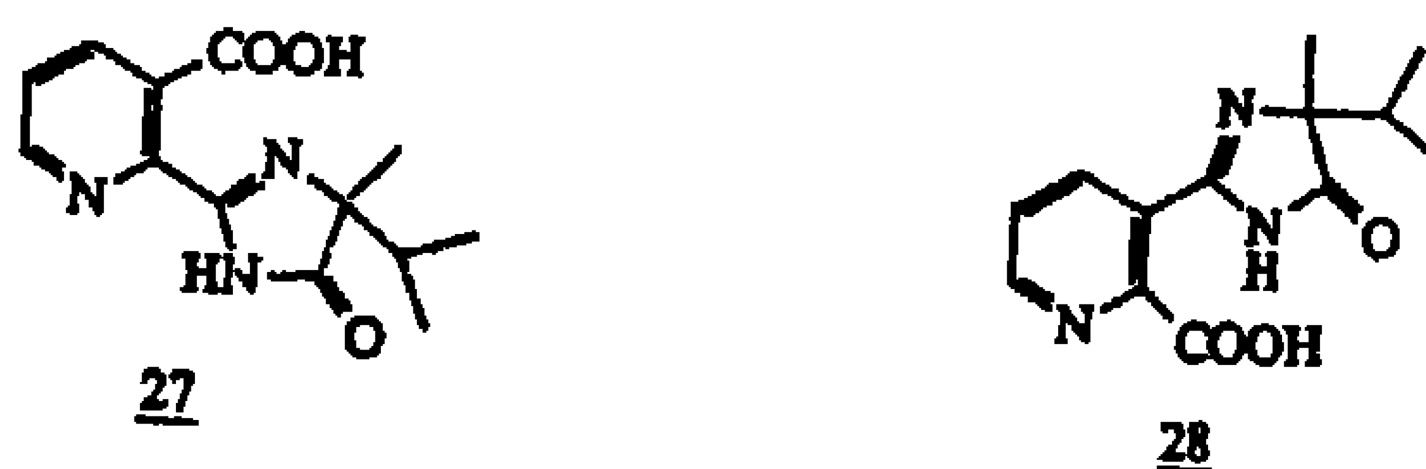
■ في نفس الوقت تم حدوث تقدم في الدراسات الخاصة بالتركيب والفاعلية وتم بحث كيفية احداث الفعل لهذه المبيدات الحشائشية علي النبات كلة وعلي المستوي الانزيمي بواسطة البحاث shaner and Anderson (المرجع-٩). في النبات كلة ادت المعاملة بمبيدات الحشائش هذه الي ايقاف النمو وموت القمم النامية يتبعها موت الانسجة الناضجة ثم النبات كلة. اما ما تحدثة هذه المبيدات علي مستوي الانزيم درس من خلال تقدير مستويات الاحماض الامينية داخل حزمة الاحماض الامينية للذرة او لخلايا الذرة النامية المعاملة بالايميدازولينون في مزرعة معلق. لقد زادت معظم الاحماض الامينية ولكن الزيادة الدرامية حدثت في مستويات الميثونين والسيستين والسيرين. مستويات هذه الاحماض الثلاثة الاخري الفالين والليوسين والايزوليوسين تناقصت. لقد تم الحدس او التخمين ان الايميدازولينون يثبط التخليق الحيوي لهذه الاحماض الامينية. في الحقيقة وجد ان التاثيرات الابادية علي الحشائش للايميدازولينون يجب ان توقف وتمنع عن طريق اضافة ثلاثة احماض امينية للنبات. الانزيم الاول في مسار التخليق الحيوي لهذه

الاحماض الامينية هو اسيتوهيدروكسي اسيد سينسيز (AHAS) وقد وجد ان الايميدازولينون مثبطات قوية لهذا الانزيم. لقد تم الاستنتاج ان هذا الانزيم لا يوجد في الثدييات. هذه الايميدازولينونات بالضرورة والتبعية غير سامة علي الثدييات.

■ بناء علي هذه المعلومات المتوفرة اصبح في الامكان دراسة المتطلبات التركيبية اللازمة لاحداث الفاعلية علي المستوي الانزيمي. اظهرت هذه الدراسات ان مجموعة حمض الكربوكسيليك الحرة ضرورة والاستر والاميدات مثل المركب (23) وهو غير فعال علي الانزيم. من الامثلة الاخري التراكيب التي لا تثبط الانزيم هي مشتقات الحلقية الثلاثية (24) و (25) والايميدازوليدينون (26).



■ كما ذكر سابقا كل هذه المواد ذات فعل ابادي معتبر علي الحشائش ويجب ان تنشط من خلال عمليات التمثيل الي المركب المثبط O-(imidazolin-2-yl) arylcarboxylic acid من الملاحظة المثيرة ان الاحماض المشابهات isomeric acids 27 و 28 لا تختلف بشكل معنوي في قدرتها علي تثبيط الانزيم اسيتوهيدروكسي اسيد سينسيز في كل النبات اما الحامض نيكوتينيك 27 اكثر فاعلية كمبيد حشائش. الاسباب لم تكن معرفة في ذلك الوقت.



- لقد اتخذت خطوة اخري في تطوير الايميدازولينونات من خلال وضع برنامج من قبل شركة امريكان سياناميد في فرع الوراثة الجزيئية بهدف تطوير خط انتاج نباتات الذرة التي تقاوم هذه الحشائش. لقد كان دكتور اندرسون ومعاونوه قادرون علي انتخاب الخلايا في مزرعة خلايا الذرة المقاومة للمبيد الحشائش واعادة خلق نبات من هذا الخط المقاوم من الخلايا (المرجع – ١٠). لقد استخدمت حبوب اللقاح من هذا النبات للتهجين العبوري مع خط الهجين ومن خلال العبور الراجع ثم خلق خط من الذرة متجانس الزيجوت لصفة مقاومة الايميدازولينون. نباتات الذرة هذه وكذلك AHAS التي استخلصت منها كانت غير حساسة للجرعات العالية من الايميدازولينونات.
- لقد نجح هذا المشروع ووصل الي تحقيق وصول العديد من الايميدازولينونات علي المستوي التجاري ، والعديد من المركبات وصل الي المراحل الاخيرة من التطوير. لقد تحصل علي معلومات عديدة عن كيمياء وكيفية احداث الفعل في هذه المركبات والعلاقات بين التركيب. والفاعلية والتمثيل. هذا العمل مستمر في اتجاه الوراثة الجزيئية بهدف التخليق الحيوية لهذه الاحماض الامينية الضرورية وكذا تنظيم عملية التخليق.

ACKNOWLEDGEMENTS

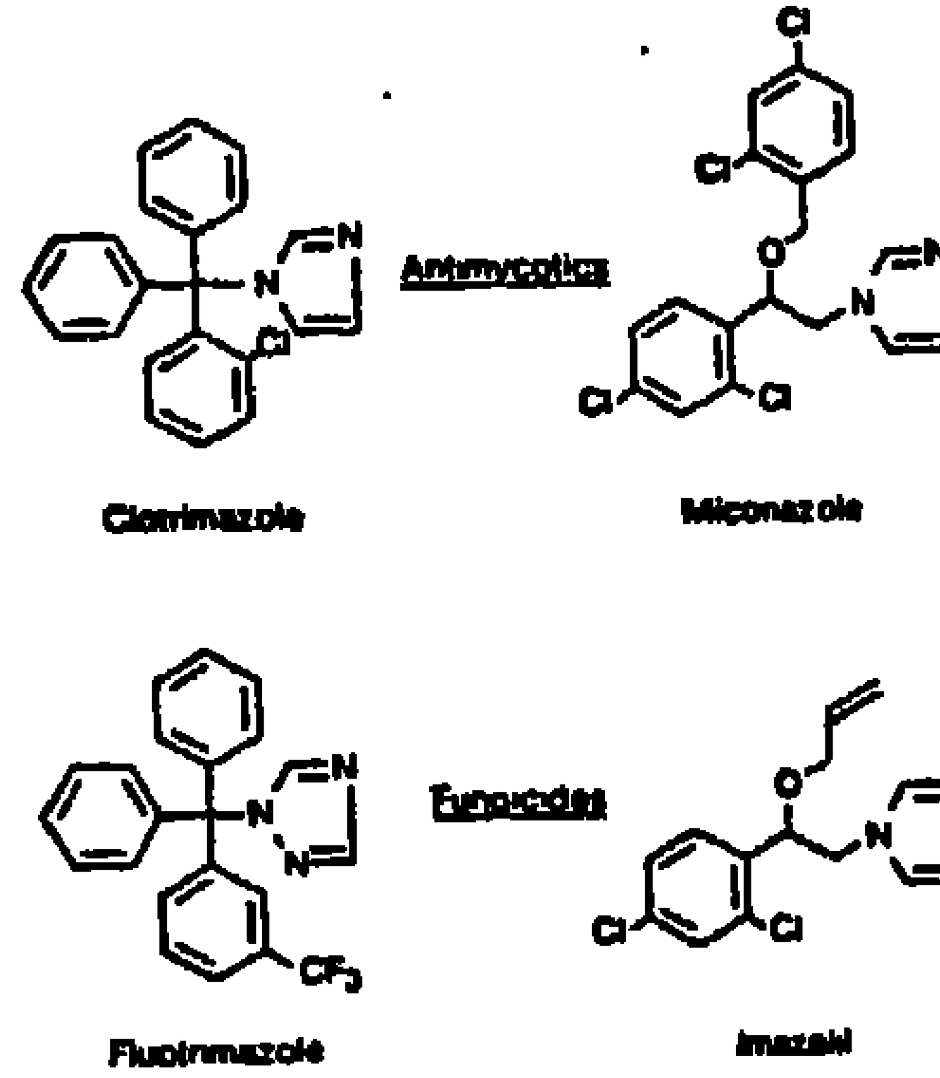
It is a pleasure to acknowledge the many contributions made by members of the Herbicide Synthesis Groups of the Organic Synthesis Section and the tremendous support given by the Herbicide Discovery Group in the form of testing data and mechanism oi action information.

REFERENCES

1. M. Los, C.A. Kust, C. Lamb and R. E. Diehl, HortScience, 15. 22 (1986).
2. J. C. Suttle and D. R. Schreiner, 3. Plant Growth Regul., 1, 139 (1982).
3. C. K. Sauers, C. L. Could and E. S. lannou, 3. Ors. Chem., 36, 1941 (1971)
4. S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer and W. E. Oberhansli, Helv. Chim. Acta, 60, 2476 (1977).
5- B. S- Drach and G. N. Mis'kevich, 3. Org. Chem. U.S.S.R., 14, 881 (1978).
6. H. W. Gschwend and H. R. Rodriguez, Organic Reactions, 26, 1 (1979).
7. E. V. Brown, Synthesis, 358 (1975).
8. R. F. Borch, M. D. Bernstein and H. D. Durst, 3, Amer. Chem. Soc., 93. 97 (1971). 9. D. L- Shaner, P. C. Anderson and M. A. Stidham, Plant Physiol., 76. 545 (1984).
10. D. L. Shaner and P. C. Anderson, Biotechnology in Plant Science, p. 2S7, Academic Press, New York (1985).

ثامنا : كيمياء المبيدات الفطرية في مجموعة الازول - ن الاحلالية
The Chemistry of N-substituted azole fungicides

الاصطلاح او الاسم ازول Azole يعبر عن كل المركبات الحلقية الخماسية التي تحتوي علي واحدة او اكثر من الذرات غير المتجانسة في الحلقة وعلي الاقل واحدة منها يجب ان تكون نتروجين. بالاضافة الي ذلك فان نظام الحلقة يحتوي علي اكبر عدد ممكن من الروابط الزوجية غير التراكمية. في هذا المقام سوف نقصر التعبير بالازول عن النظم الحلقية غير المتجانسة خماسية الكربون مع ٢ او ٣ ذرات نتروجين خاصة الايميدازول والترايازول. سوف نتناول قسم الكيميائيات الذي منذ اكتشاف صفاتة الابادية ضد الفطريات للاحلالات ١-ايميدازولات و ١ . ٢ . ٤-ترايزولات في اواخر الستينات تم تحقيق مقاييس جديدة في مكافحة الفطريات المرضية للنباتات والانسان. هذه المجموعة من المركبات الفعالة بيولوجيا عادة ما يشار اليها اليوم "بالمبيدات الفطرية الازولية" والتي تمثل الاقسام الكبري للمبيدات الفطرية ومضادات antimycotics. هذه المجموعة تحتوي علي بعض المركبات واسعة الفاعلية لمكافحة الامراض النباتية والفطرية mycoses المعروفة حتي الان. التقارير الاولي عن الصفات الابادية علي الفطريات لمشتقات الازول-١ الاحلالية ظهرت في نهاية السستينات من المجموعة البحثية في باير وجانسين (المراجع ١-٣). لقد قام Buchel ومعاونوه بوصف ١-ترايتيل ازولات وهو قسم من مشتقات الازول يتميز بالنشاط العالي ضد العديد من الممرضات الفطرية (المراجع ٤ ، ٥). بدون اتصال قام البحاث في مجموعة جانسين بالكشف عن الخواص الابادية علي الفطريات Fungicidal للمركبات بيتا-الكوكسي-بيتا-فينيل ايميدازولات. اول مركب مضاد لفطريات من مجموعة الازول azole antimycotics (مثل كلوتريم ازول ، ميكونازول) والمبيدات الفطرية الازولية (مثل فلوترايمازول ، ايمازاليل) والتي كانت تطور للتطبيقات الميدانية التجارية جاءت في هاتين المجموعتين من المركبات (الشكل ٥-٣٤).

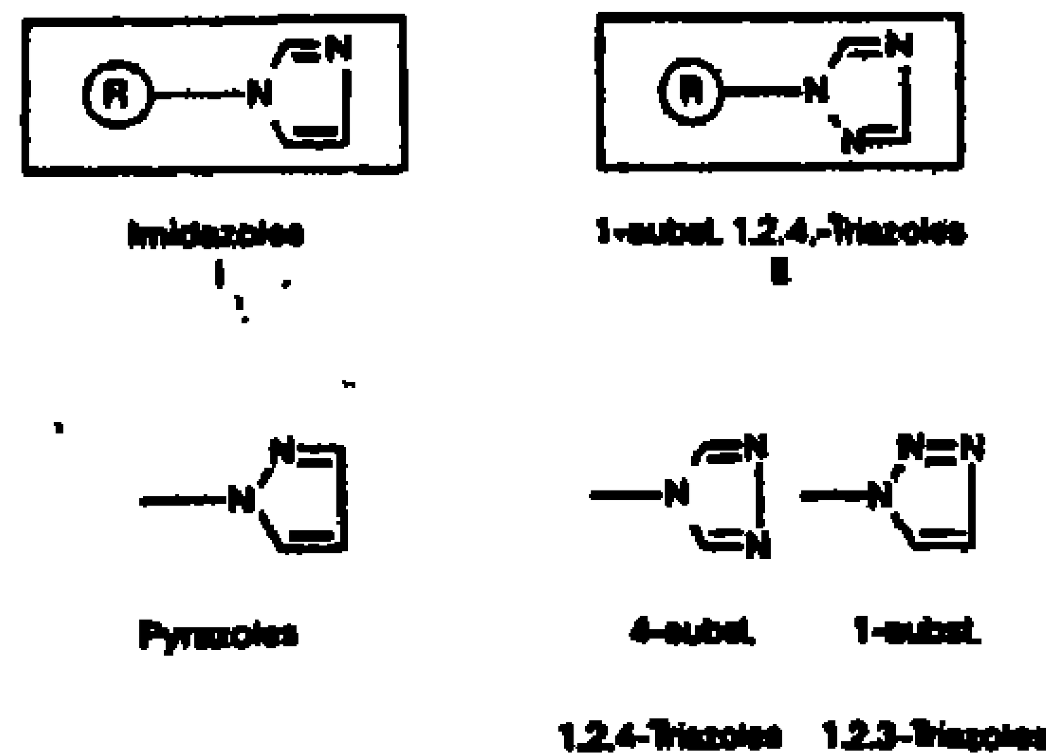


شكل (٥-٣٤): اول المركبات المضادة للامراض antimycotics والمبيدات الفطرية Fungicides التي طورت للاستخدامات العملية.

بعد ذلك بدأت بحوث مكثفة علي مستوي العالم. علي الايميدازول والترايازول ومشتقاتهما بعد ثبوت الفاعلية العالية لهذه المركبات. في هذا الوقت ادي هذا البرنامج البحثي الي الكشف عن سلاسل كاملة من المشتقات عالية الفاعلية الجديدة من الازول لمعاملة الامراض الميكروبية الفطرية والاستخدام في وقاية المزروعات. في هذا المقام سنحاول القاء الضوء عن تخليق معظم المجموعات الهامة من المبيدات الفطرية الازولية مع التمثيل من وجهة نظر الكيمياء اعتمادا علي بحوث وخبرات ١٥ سنة في هذا المجال.

- تخليق المبيدات الفطرية الاحلالية الازولية-ن N-substituted Azole

مشتقات المبيدات الفطرية الفعالة للازول يمكن ان تقسم الي قسمين كما في الصيغة البنائية I ، II (الشكل ٥-٣٥).



شكل (٥-٣٥): الازولات الاحلالية- ١ 1- Substituted azoles

🖌 لتحقيق الفاعلية الكبيرة والفعل الابادي الواسع علي الفطريات من ناحية ما يجب بل من الضروري تحقيق تركيب الايميدازول او ١ . ٢ . ٤-ترايازول والتي تحمل احلال معنوي مناسب (R) في الوضع (١) ، علي الجانب الاخر ان جودة النشاط الحيوي تحدد من خلال طبيعة هذا الاحلال. المشتقات المقابلة لمشابهات الازولات غير فعالة كما في البيرازولات او تحقق نشاط بيولوجي منخفض جدا وضيق الفاعلية. في هذه السلاسل فان ٤-بيوتيل -١ . ٢ . ٤-ترايازول فقط جذبت الانتباه كمادة خاصة تفيد في مكافحة الصدأ Puccinia recondita (المرجع-٧). من الخطوات المحددة في تحضير ١-احلال ازولات هو خلق الرابطة كربون-نتروجين C-N عند ادخال الاحلال. لقد جربت طرق عديدة في هذه الخطوه كل منها له قيمتة الخاصة اعتمادا علي طبيعة المتخلف residue-R (الشكل ٥-٣٦).

Nr.	Starting Materials		Final Products
1	Z = Cl, Br, OH, OMe, OTs	X = CH, N	
2			
3	OH	Y = C,S n = 2; Y = P n = 3	
4	Cl (Br)	Me_3Si	
5			OH
6			

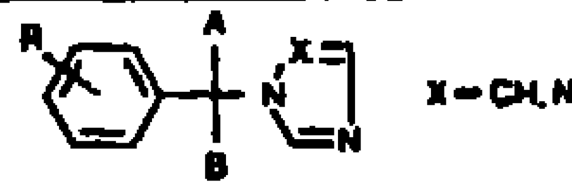
شكل (٥-٣٦): طرق التخليق لتكوين الرابطة C-N.

🖌 الطريقة الاكثر استخداما تتمثل في ن-الكلة المباشرة للازول بواسطة مشتق الالكيل المناسب في وجود القاعدة. الكلة ١ . ٢ . ٤ .-ترايازول (X=N) تؤدي اساسا الي تكوين مشتقات ١-الكيل المطلوبة وقد كان ٤-الكيل ترايازول المقابل هو الوحيد الذي تكون عادة بدرجة قليلة. استخدام الاملاح ذات الكربنة الثابتة Carbocation مع

الانيونات غير القطبية تمثل طريقة خاصة للالكلة القابلة للتطبيق في حالات قليلة فقط ومثال ذلك استخدام املاح الترايتيليوم (المرجع -٨).

ازوليدات Azolides الاحماض غير العضوية مثل كربونيل او ثيونيل -داي ايميدازول تمثل الجواهر الكشافة محل الاختيار في تخليق الازولات الاحلالية من الكحولات الحساسة حيث الهاليدات المقابلة قد لا يمكن تجهيزها (مثل البروبينولات الاحلالية) او قد يحصل علية بصعوبة (المرجع-٩). هناك طريقة الكلة سلسلة جدا تتمثل في انقسام الرابطة Si-N للازولات - تراي ميثيل سيليل - ن مع هاليدات الالكيل الحساسة (المرجع - ١٠). فتح الحلقة المؤازرة بالقاعدة للاوكسيرينات تعتبر من الطرق السهلة لتحضير الازولات الهيدروكسي - ايثيل الاحلالية. اضافة الازولات الي الرابطة الزوجية المنشطة تنتج المركبات ن-الكيل ازولات (دلائل مايكل Michael adducts) ولو ان هذه الطريقة محدد o بعكسية التفاعل (المراجع ١١ ، ١٢). كل الانواع المختلفة من الايميدازول الفعال بيولوجيا ومشتقات الترايازولات تجهز الان بواحد من تفاعلات الالكلة والاضافة الموجودة في هذا النظام.

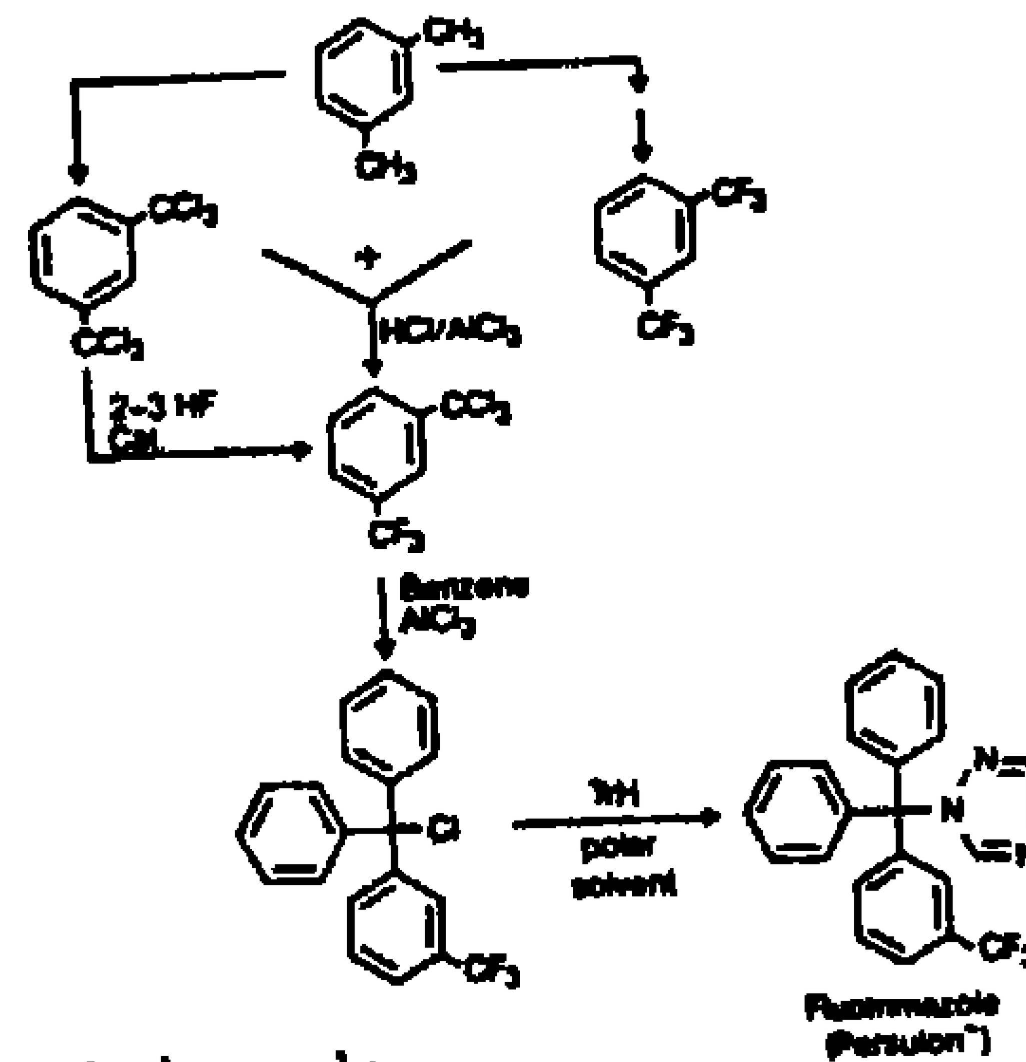
الدراسات عن العلاقة بين التركيب الكيميائي والفعل المضاد للفطريات اجريت مبكرا. من اكثر الاكتشافات اثارة ودهشة الاحلال عند الموضع (١) علي الحلقة غير المتجانسة قد يختلف ويتفاوت بدرجات كبيرة جدا دون أي فقد في النشاط البيولوجي. كما هو واضح في الشكل (٥-٣٧) مع بعض الامثلة فان البعض قد يقوم باحلال واحد او اثنين من بقايا الاريل في ن-تراتيل ازول (النوع-١) بواسطة المجاميع الحلقية غير المتجانسة او بواسطة الالكيل او السيكلو الكيل او اللكينيل او احلالات الاسيل ومازالت تؤدي للحصول علي المركبات واسعة الفاعلية مع قيم نشاط مختلف قليل ومواصفات حيوية طبيعية مختلفة.



type	A	B	type	A	B
1	R	R	2	R	R, N
3	R	$(CH_3)_3C-$	4	R	
5	R	$HC\equiv C-$	6	R	ROOC-
7	R	$(CH_3)_3C-C(=O)-$	8	$(CH_3)_2CH-$	$HC\equiv C-$

شكل (٥-٣٧): تراي اريل ميثيل ازولات والمركبات المرتبطة بها.

في مجموعة ن-ترانيل ازول وجدت مشتقات ١ . ٢ . ٤ -ترايازول متفوقة في الفاعلية لمركبات الايميدازول المقابلة ضد الفطريات الممرضة للنباتات. لقد تحصل علي الفلوتريمازول (Persulon ®) من هذه المجموعة. الفلوترايمازول مبيد فطري غير جهازي طور خصيصا لمكافحة البياض الدقيقي في الحبوب واشجار الفاكهة (مرجع ١٣).طرق تخليق الفلوتريمازول موضحة في الشكل (٥-٣٨).

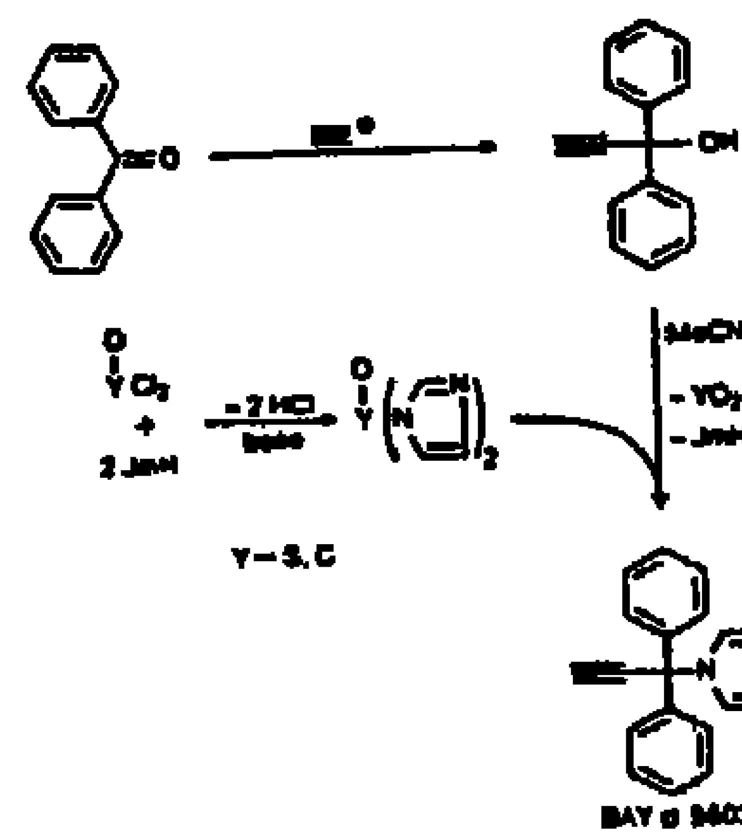


Pathways to Fluotrimazole

شكل (٥-٣٨): مسارات الفلوتريمازول

البداية من الميتا-زيلين ، الكلورة الفائقة المساعدة بالبيروكسيد تؤدي للحصول علي m- ترايكلوروميثيل - بنزوترايكلوريد ويمكن منها تجهيز m- ترايكلوروميثيل بنزو ترايفلوريد بواسطة التبادل الاختياري بالكلورين / فلورين (المرجع -١٤). هذا المركب المفتاح القائد يسهل تحضيرة علي نطاق تقني بواسطة التجزئة المرافقة conproportionation للمركب m- ترايكلوروميثيل - بنزوترايكلوريد و m-

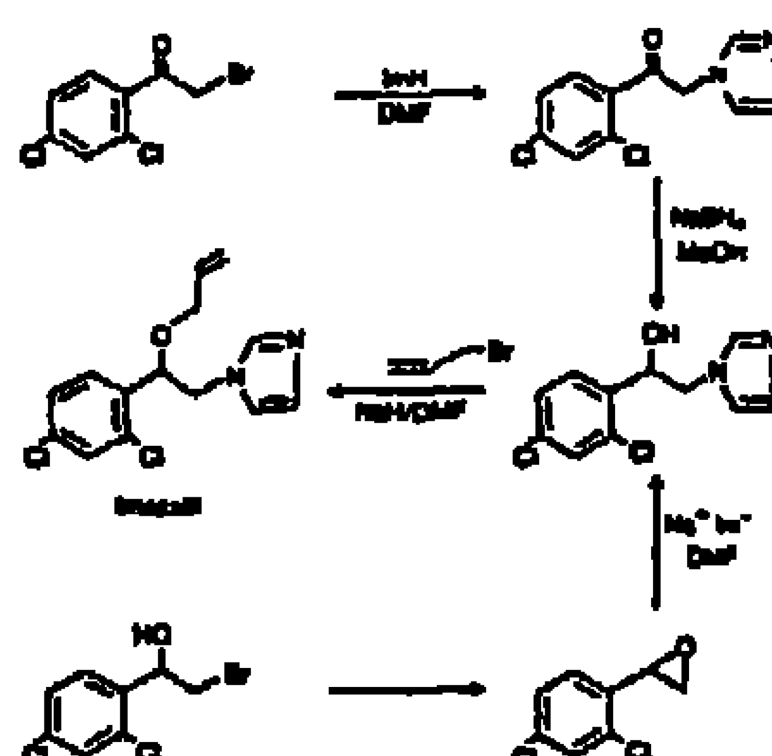
ترايفلوروميثيل – بنزوتراي فلوريد (المرجع – ١٥). تفاعل فريديل – كرافتس friedel – crafts مع m–ترايفلورو ميثيل – بنزوترايلكلوريد والذي يتفاعل بهدوء مع ١ . ٢ . ٤–ترايازول في المذيبات القطبية للحصول علي تراتيلترايازول. مركبات ن–بروبينيل ازولات من النوع Bayd 9603 ترتبط عن قرب شديد مع مركب ن–ترينيل ازولات (الشكل ٥–٣٩). المركبات من هذه تحت مجموعة الازول فعالة بشكل واسع كمبيدات فطرية خاصة ضد فطريات الاعفان.



شكل (٥–٣٩): تخليق ن–بروبينيل–ايميدازولات – كمثال.

المادة البادئة لتخليقها هي البروبينول الاحلالية التي يسهل تجهيزها بواسطة الايثينيلية ethinylation للبنزوفينون. تحول الكاربينول غير المشبع الي مشتق الايميدازول يجري مع الكربونيل او الثيونيل – داي ايميدازول في المذيب القطبي aprotic. ان التريس–ايميدازوليد لحمض الفوسفوريك مناسب ايضا لهذا التفاعل. لم تقابل أي من الطرق التي ذكرت قبلا أي نجاح في هذا الخصوص. السبب في هذا الفشل هو سهولة تكوين كاتيونات الااللينيل HC=C=C ⟵⟶ HC=C-C(+) والتي في وجود المدخلات المحبة للنواة تتفاعل غير عكسيا الي مشتقات الااللين ونواتج انهيارها. من الواضح ان تكوين ايونات الكربونيوم غالبا ما يختفي تماما باستخدام الايميدازوليدات للاحمض غير العضوية. ما يسمي فينيثيل ازولات يختلف بشكل ملحوظ عن التراتيل ازولات واقرانها بالنظر لمركب الاحلال علي نتروجين الازول. الايمازاليل وهو يميل تحت المجموعة هذه تم تطويرها علي وجه الخصوص لمكافحة

فطريات Helminthosporium وهو واحد من اول جيل للمبيدات الفطرية من مجموعة الازول (المرجع -٦).

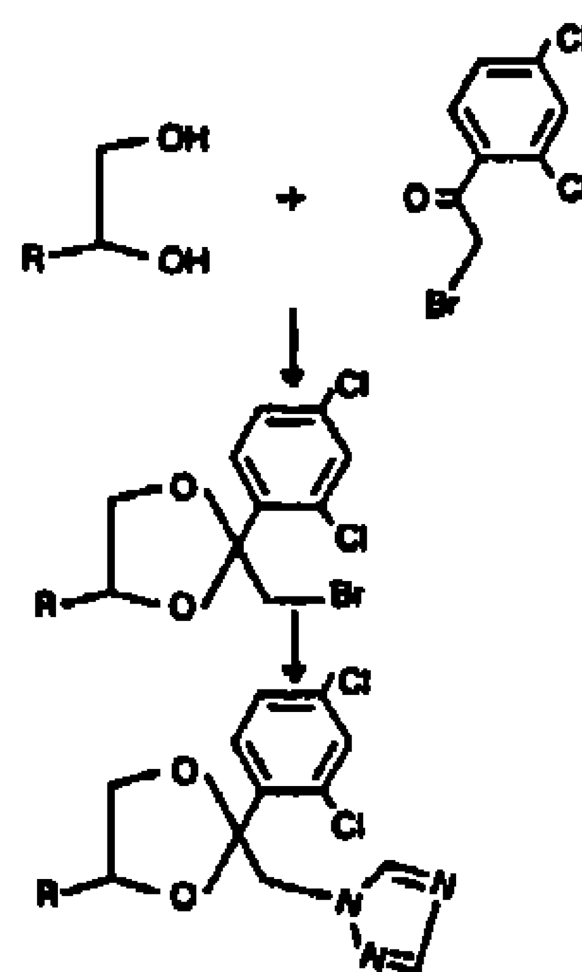


Routes for the synthesis of imazalil

شكل (٥-٤٠): طرق ومسارات تخليق الايمازاليل.

في مجال تخليق هذا المركب (شكل ٥-٤٠) يتفاعل الايميدازول مع ٢ . ٤-دايكلورو-W-برومواسيتوفينون للحصول علي ايميدازوليل - كيتون والذي يختزل بعد ذلك الي الكحول المناظر مع صوديوم بوروهيدرات. هذه المادة الوسيطة تتاكل عند الاكسجين مع الالكيل بروميد في وجود الصوديوم هيدريد و ن - ن - دايميثيل فورماميد (DMF) لانتاج الايمازاليل. من الطرق البديلة التي بدأت من البروموهيدرين الذي يتفاعل مع ملح الصوديوم للايميدازول في DMF عبر الاوكسيرين المقابل الي الوسيط كاربينول. لقد تم اكتشاف مجموعة اخري من مشتقات الازول بعد ذلك في شكل ٢-اريل-ترايازوليل-ديوكسولينات كما ان تخليقها يبدأ من W-هالو-اسيتوفينون. تخليق الايتاكونازول والبروبيكونازول وهما اثنان من مشتقات الترايازول طورت من هذه المجموعة كما هو موضح في الشكل (٥-٤١). هذه تمثل مبيدات فطرية جهازية موصي بها لمكافحة انواع من الامراض النباتية مثل البياض الدقيق والاصداء والجرب علي المحاصيل المختلفة (الحبوب - اشجار الفاكهة ...). لقد امكن الحصول علي تفاعل متتابع من خطوتان وفيها قيم تعريض ٢ . ٤-دايكلورو-W-برومواسيتوفينون للكتلة المساعدة بالحامض مع البيوتان - او النبتان - ١ . ٢ - ديول - البرومو ميثيل

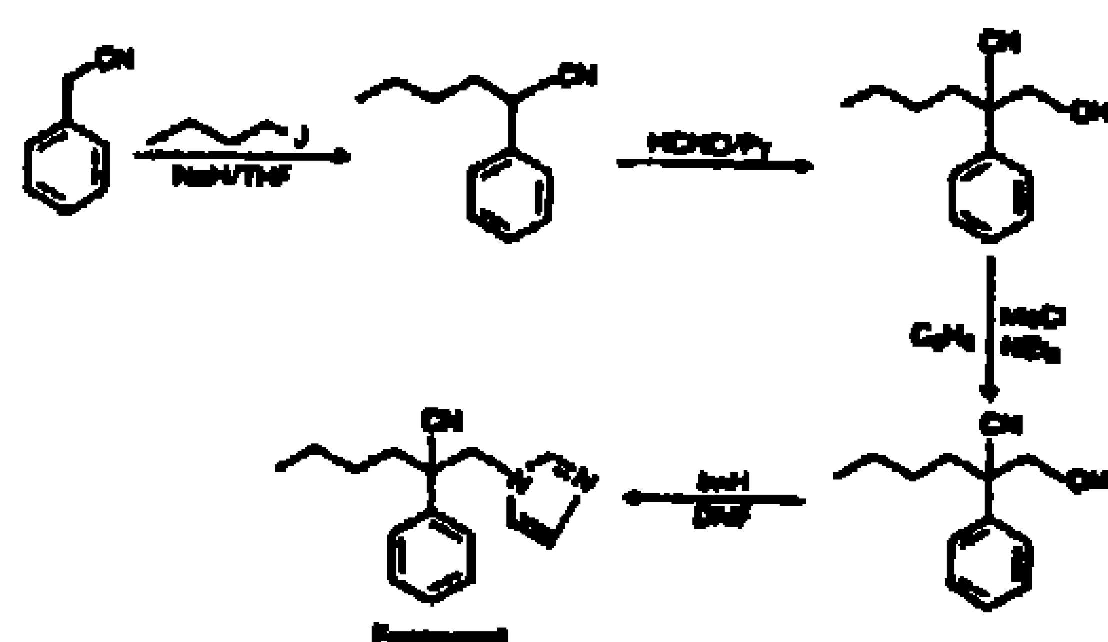
كيتال بعد الحصول عليه يتفاعل مع صوديوم ترازوليــــــــد في DMF (المرجع ١٧ ، ١٨).



Synthesis of etaconazole / propiconazole

شكل (٥-٤١) : تخليق الايتاكونازول / بروبيكونازول

مركب Fenapronil يمثل تحت مجموعة اخري من مشتقات المبيدات الفطرية وهو مبيد جهازي طور لمكافحة مختلف الفطريات الممرضة للنباتات علي العديد من المحاصيل مثل اشجار الفواكة الحجرية والحبوب والخضراوات. الطريقة التي وصفت (المرجع -١٩) لتجهيز هذا المركب موجودة في الشكل (٥-٤٢) الموضح كما يلي:

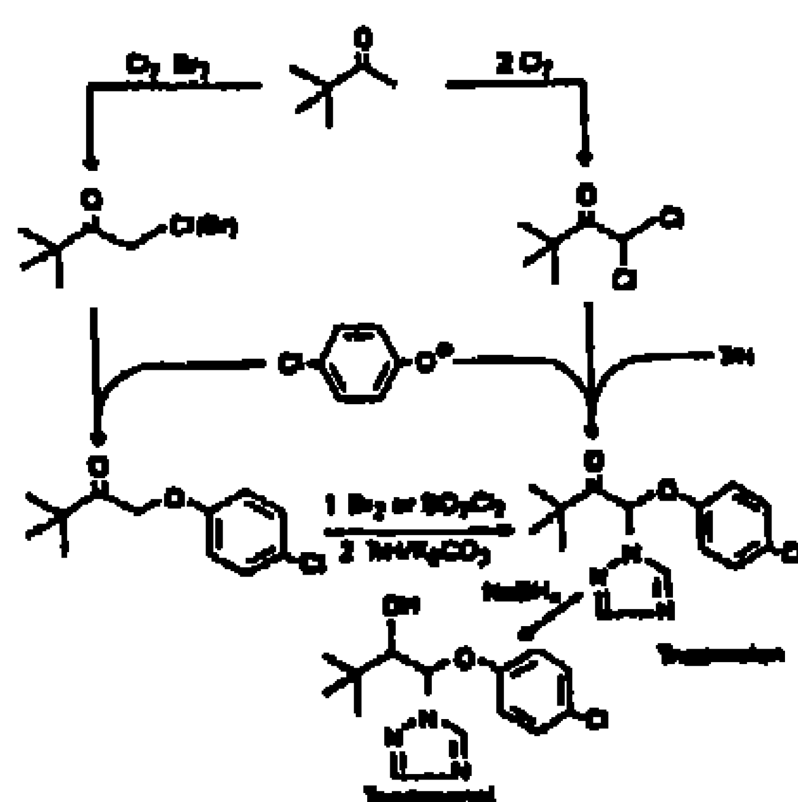


Synthesis of fenapronil

شكل (٥-٤٢): تخليق الفينابرونيل synthesis of fenapronil

البنزيل سيانيد يؤلكل اولا في الوضع الفا -α- مع ن-بيوتيل ايوديد. اضافة الفورمالدهيد علي α -بيوتيل-بنزيل سيانيد في البيريدين يعطي B-هيدروكسي نتريل

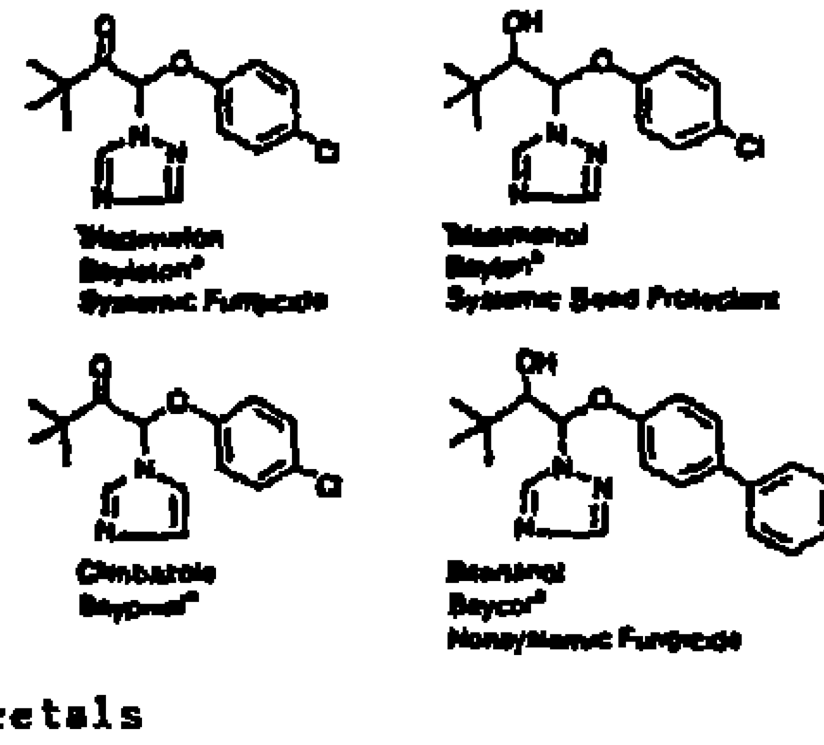
المقابلة والتي بعد التحول الي ميسيلات mesylate يمكن ان يتفاعل مع الايميدازول في DMF لانتاج المركب المطلوب. لقد حدثت خطوة كبيرة ناحية التقدم في تطوير مكافحة الامراض النباتية بدأت في السبعينات مع اكتشاف المجموعة عالية الفاعلية والتي يطلق عليها "ترايازوليل –أ–ن–اسيتالات" (المرجع–٢٠). مركبات هذه المجموعة هي O-N–اسيتالوت للالفاكيتوالدهيدات او الالفا هيدروكسي الدهيدات والتي يكون فيها الترايازول جزء من وظيفة O-N اسيتال. هناك طريقتان بديليتان لتخليق المبيد الفطري الجهازي ترايادميفون Triadimefon والمبيد الجهازي لمعاملة التقاوي triadimenol والموضح في الشكل (٥–٤٣) وهو مثال لتجهيز triazolyl – o , n – acetals (مراجع ٢١ ، ٢٢ ، ٢٣).



شكل (٥–٤٣): مسارات تخليق الترايادميفون والترايادمينول.

لقد استخدمت المونوكلورو والدايكلورو بيناكولون كمواد بادئة. يمكن الحصول علي هاتين المادتين عن طريق كلورة البيناكولون Pinacolone تحت ظروف تفاعل متحكم فيها بعناية. يمكن الحصول علي الترايادمينو بانتاجية جيدة في تفاعل من خطوة واحدة من خلال التفاعل اللحظي للدايكلوروكيتون مع الترايازو و ٤–كلوروفينوكسيد انيون. في المقابل فان البداية من المونوكلوروكيتون حيث تتفاعل بداية مع ٤–كلوروفينول في وجود القاعدة لانتاج ٤–كلوروفينوكسي بيناكلولون. تحديد الهالوجينية متبوعة بتبادل الهالوجين لبقايا الترايازول ادت الي الحصول علي المنتج النهائي المطلوب. هذا الكيتو–أ–ن–اسيتال يمكن ان يختزل بهدوء بواسطة معقد المعدن هيدريد مثل الصوديوم

بوروهيدريد للحصول علي هيدروكسي – أ و ن–اسيتال ، ترايادیمینول. من الطرق الاخري مثل اختزال Meerwein – ponndorf التي يمكن ان تستخدم بنجاح لتحويل كيتو-أون–اسيتال الي الكحولات المقابلة. من الافراد الهامة الاخري من عائلة ازوليل –أون–اسيتال (الشكل ٥–٤٤) والذي يسوق حتي الان تحت الاسم bitertanol ومشتق الايميدازول Climbazole كجزء من الترايديميفون والترايديمينول.



Azolyl-O,N-acetals

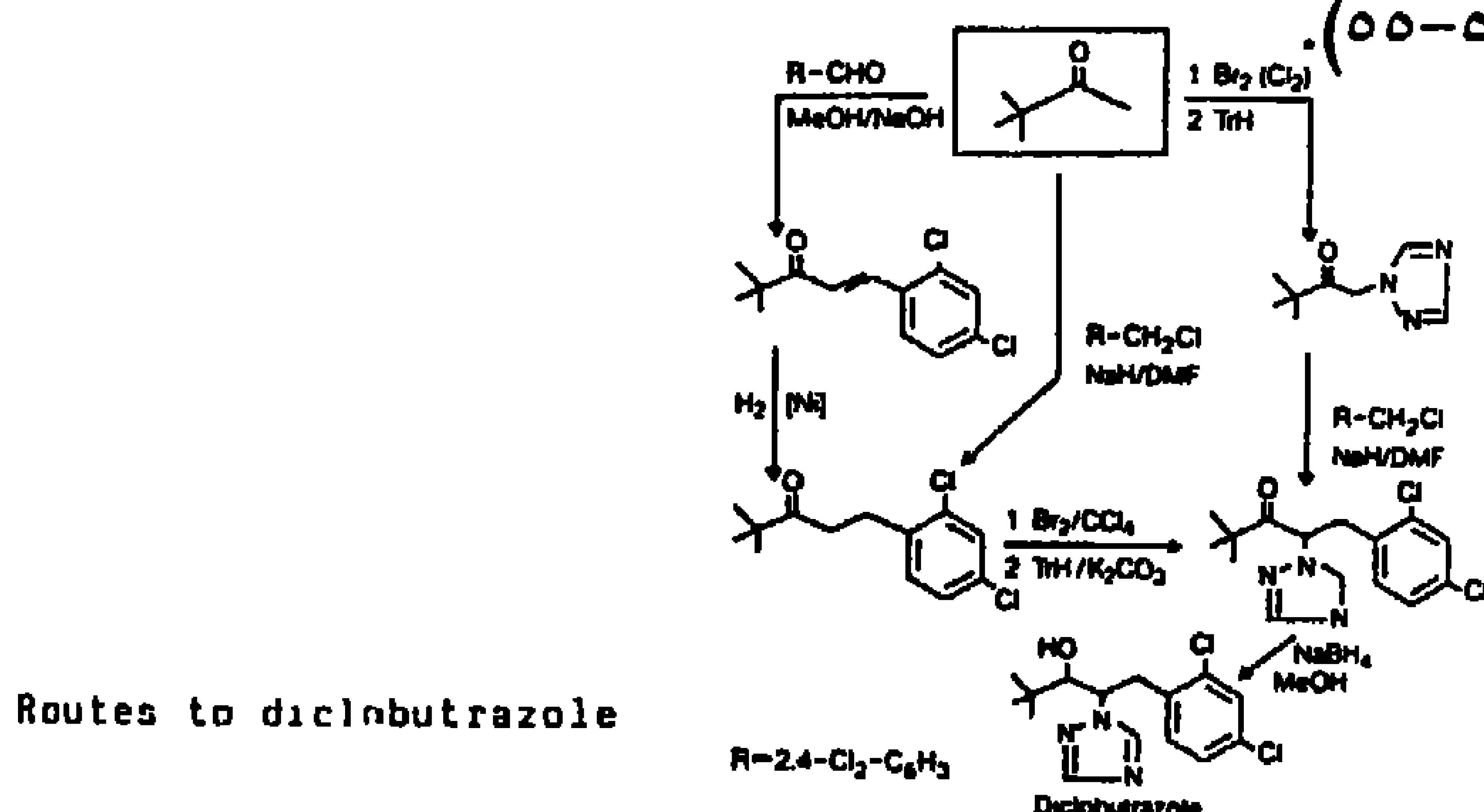
شكل (٥–٤٤): مركبات ازوليل –أ.ن–اسيتالات

هذه الامثلة توضح انه داخل تحت مجموعة الازول توجد اختلافات واضحة في النشاط الحيوي والصفات الطبيعية الحيوية بالرغم من الشبة القريب جدا في التركيب الكيميائي. لقد كان في الامكان استخدام هذه المركبات المختلفة في مجالات مختلفة ومتباينة والتي يكمل بعضها البعض الاخر. الترايادیمینون كمثال عبارة عن مبيد فطري جهازي فعال مع نشاط ملحوظ عالي ضد فطريات البياض الدقيق والصدأ. يستخدم المركب علي العديد من المحاصيل خاصة الحبوب والخضراوات. الترايادیمینول مناسب بوجة خاص لمعاملة تقاوي الحبوب. تبعا لهذا التاثير الجهازي العالي فانه لا يناسب فقط مكافحة الممرضات التي توجد في التربة والتقاوي ولكنة يكافح العدوي التي تنتقل عن طريق الرياح.

مركب بيتيرتانول Bitertanol ليس جهازي ولكن ينفذ داخل الانسجة النباتية ومن ثم يحقق صفات علاجية واستئصالية بالاضافة الي الفعل الوقائي الممتاز. يستخدم المركب في مكافحة امراض الجرب والصدأ والبياض وتبقع الاوراق علي العديد من المحاصيل مثل الفاكهة وفول السوداني والموز.

- الكليمبازول Climbazole ليس مبيد فطري زراعي في الحقيقة. بالمقارنة مع مشتق الترايازول ترايديميفون فانه يحدث ويظهر نظام مضاد للفطريات مختلف بشكل كامل حيث انه فعال ضد الاعفان والخمائر وفطريات الجلد dermatophytes. بسبب فاعلية الممتازة ضد pityrosporum orale وجد مجال للاستخدام كمادة فعالة ضد قشر الرأس anti-dandruff.

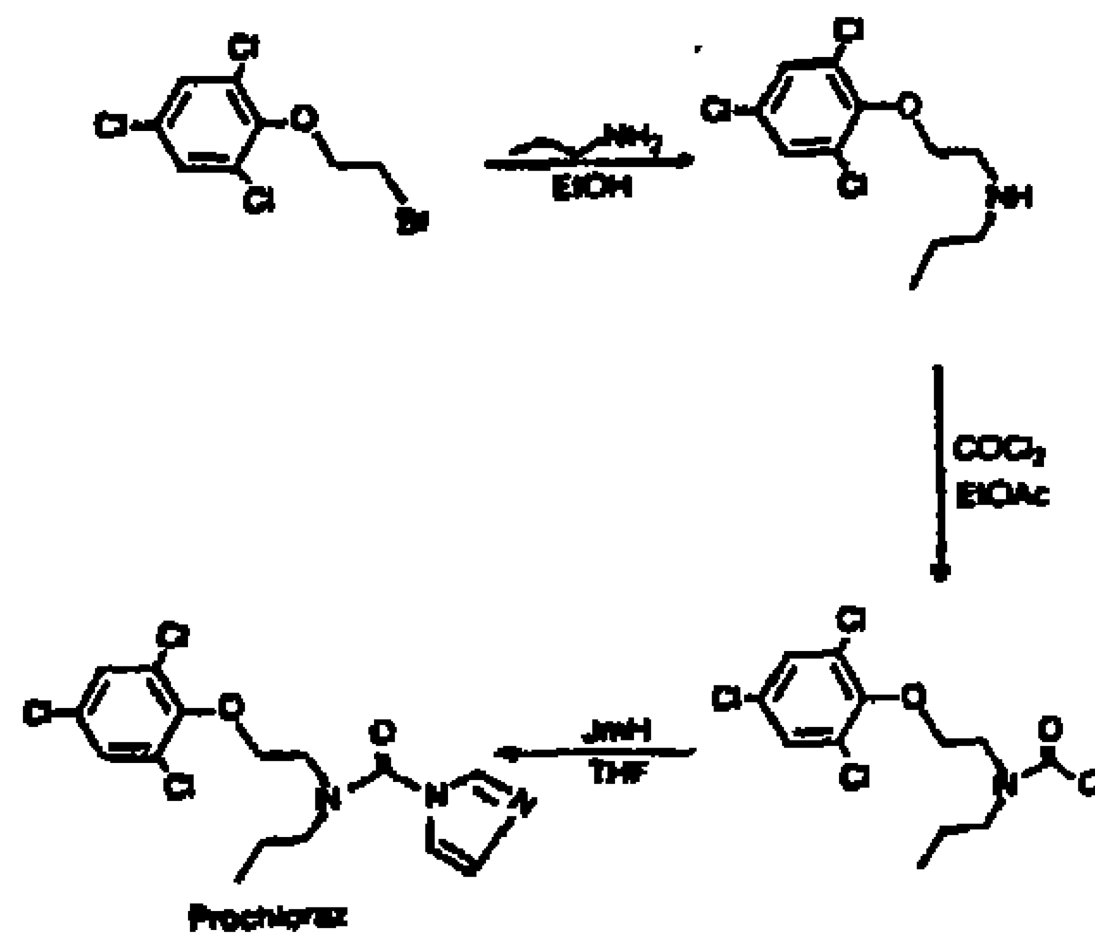
- مشتقات الترايازول للنوع diclobutrazole قريبة جدا من الناحية الكيميائية الي ترايازوليل – أ–ن–اسيتال. اذا اخذ في الاعتبار ذرة الاكسجين للمجموعة الدالة اسيتال تم احلالها مجموعة الميثيلين. لقد تم تطوير دايكلوبيوترازول لمكافحة البياض الدقيق والصدأ والجرب خاصة علي الحبوب. توجد طرق عديدة لبناء وتخليق هذا المركب من البيناكلون (شكل ٥–٥٥).



شكل (٥–٤٥): طرق تحضير الدايكلوبيوترازول.

- تبعا للعملية الاولي فان مركب التكثيف المتحصل عليه من البينوكولون و ٢ . ٤ – دايكلوروبنزالدهيد تختزل بالتحفيز الي ٢ . ٤ –دايكلوروبنزيل – بيناكلولون. هذا الوسيط قام كذلك بالبنزلة benzyration للبيناكولون. الهلجينة واحلال الهالوجين بواسطة ١ . ٢ . ٤. ترايازول تقدم ٢ . ٤–دايكلوروبنزيل – ترايازوليل – بيناكولون. في تتابع بديل فان هذا الكيتون يخلق بواسطة البنزلة للترايازوليل بيناكولون الذي يجهز بسهولة من البيناكولون. الخطوة الاخيرة من التفاعل تتضمن اختزال مجموعة الكربونيل مع البوروهيدريد للحصول علي الكاربينول المقابل. المقارنة مع المبيدات

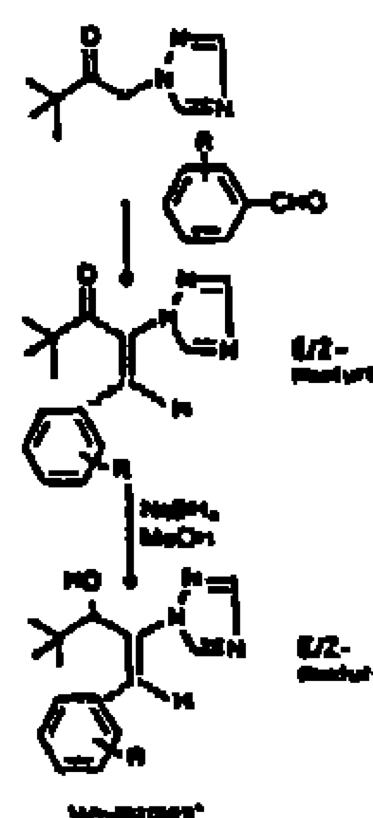
الفطرية الازولية اوضحت ان مشتق الايميدازول "بروكلوراز" اظهر بالنظر للتركيب الكيميائي. النتروجين في الوضع (١) للايميدازول لا ترتبط مع مجموعة الالكيل ولكن للمجموعة الدالة كاربامويل. قد ينظر البعض لهذا المركب من حقيقة انه يوريا رباعية الاحلال. في الحقيقة فان تجهيزة (الشكل ٥-٥٦) بتفاعل الايميدازول مع المركب ن-ن-كاربا مويل كلوريد الاحلالي لتخليق المركبات من نوع اليوريا العادي.



Synthesis of prochloraz

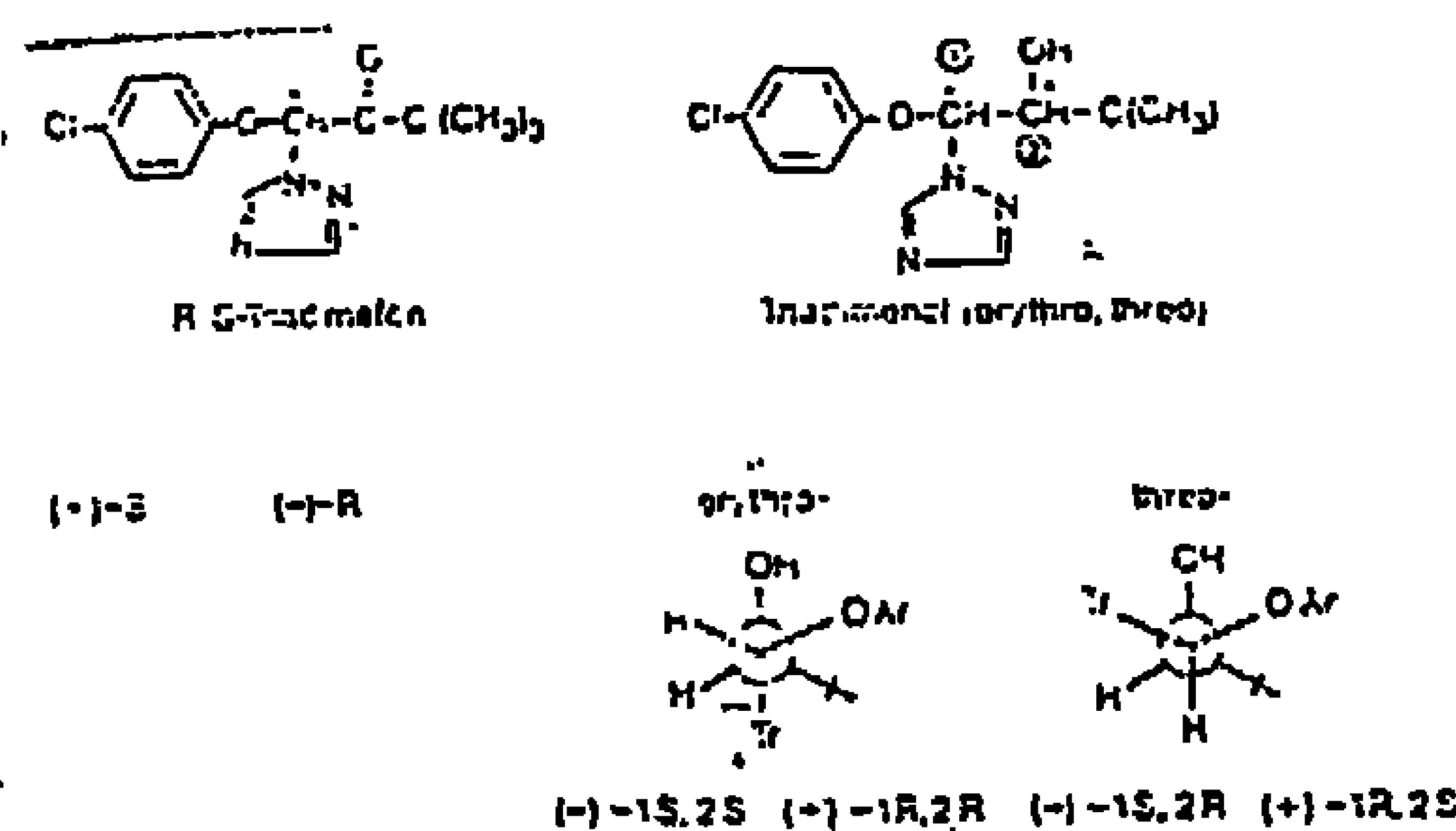
شكل (٥-٤٦): تخليق البروكلوراز synthesis of prochloraz

يجهز كلوريد الحمض في نظام عادي بواسطة الفوسجنة phosgenation للامين الثنائي المتحصل عليه من الترايكلوروفينوكسي ايثيل بروميد والايزوبروبيل امين .البروكلوراز ذات نشاط واسع جدا كمضاد للفطريات ولكن نشاط ليس عاليا مثل بعض المركبات الاخري ويستخدم بمعدلات عالية جدا. يستخدم البروكلوراز كمثال في الحبوب في معاملة التقاوي ورش علي المجموع الخضري ازولات ن-فينيل توصف عادة بالذرة N-١ للازول المرتبط مع الكربون المهجن SP^2 للاوليفين الاحلالي وهي تحت مجموعة جديدة من مشتقات الازول الفعالة حيويا. المركبات من هذا النوع قد يخلق بتكثيف البنزالدهيد الاحلالي مع الترايازوليل بيناكولون كما في الشكل (٥-٧٥).



شكل (٥-٤٧): الفينيل ازولات.

لقد تحصل احد البحاث علي مخاليط مشابهات -Z , -E للالفا والبيتاكيتونات غير الاحلالية. هذه يمكن اختزالها بسهولة مع البولوهيدريد الي الكحولات (المرجع-٢٦). لقد ظهر في المراجع بعض الادلة عن تاثير الهندسة الجزيئية للفينيل ترايازولات علي السمية علي الفطريات. لقد نشر كذلك ان مشابهات – E والتي فيها تكون حلقة الاريل في الوضع ترانس في الترايازول كانت اكثر كفاءة عن مشابهات –Z فيما يتعلق بالنشاط البيولوجي. بسبب وجود مركزين للتشابة Chiral في الجزئ وجدت مشابهين هندسيين في العديد من المبيدات الفطرية الازولية كما ذكرت اعلاه. هذه الحالة مع مشتقات الترازول ايتاكونازول والبروبيوكونازول والدايكلوبترازول والبيترتانول والترايادیمینول. مثال ذلك انه في تجهيز الترايادیمینول فان المركز الثانيغير المتماثل ادخل بواسطة اختزال المجموعة الدالة الكيتونية (شكل ٥-٥٨).

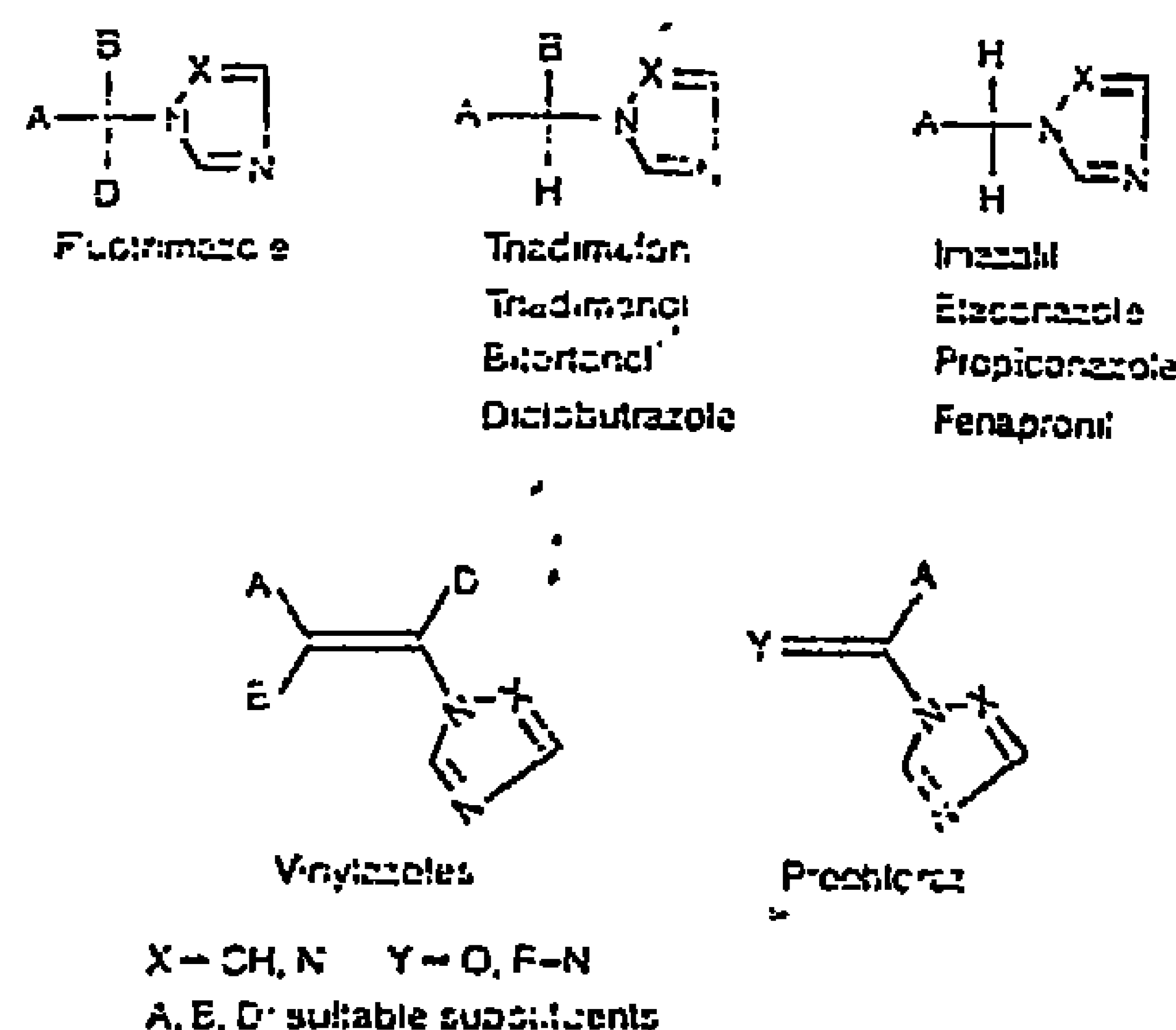


شكل (٥-٤٨): مشابهات الترايادیمینول.

اوضحت الدراسات العديدة ان الكيمياء الفراغية يمكن ان تلعب دورا هاما في مشتقات الازول كما هو الحال مع العديد من الاقسام الاخري للمركبات الفعالة بيولوجيا. لقد اصبح كيمياتي التخليق يعمل في اتجاه التخليق الفراغي الاختياري كي يحصل علي المنتج مع

نسبة عالية من المشابة الاكثر فاعلية. في تحويل الترايادیمنون الي الترايادیمینول فان حزمة التفاعل قد تتاثر في طريق اختيار نظام الاختزال. من العامل الشائع بين جميع المبيدات الازولية ان التاثير الابادي علي الفطريات ترجع الي التداخل في التخليق الحيوي لاستيرودويدات الفطر. الدراسات علي ميكانيكية الفعل اوضحت حدوث تداخل مع التحول الحيوي للانواسيترول الي ارجوستيرول وتثبيط تكوين الارجوسيترول. في غياب الارجيستيرول وهو الضروري في معظم الفطريات لبناء جدار الخلية تؤدي الي تلف في جدار الخلية ومن ثم موت الممرض. حتي المبيدات الازولية لها ميكانيكيات شائعة للفعل فان العديد من العوامل الاخري هامة لنجاح استخدام أي مركب ازول في مكافحة الامراض النباتية. في التداخل المعقد بين الممرض والنبات والمبيد الفطري بواسطة النبات والسمية النباتية ذات اهمية وتعتبر معايير هامة لاستخداماته في محصول خاص بعيدا عن طبيعة العدوي وضغط العدوي والظروف المناخية.

في هذا الاستعراض تم توضيح معظم المركبات الهامة التي تمثل مشتقات الازول التي تم تخليقها واختبارها بيولوجيا خلال الخمسة عشر عاما الاخيرة. من الناحية الاساسية الخاصة بالنقاوة يمكن تقسيمها في خمسة تحت مجاميع كما في الشكل (٥-٥٩). هذا التقسيم مبني علي ما اذا كان الازول مرتبط بالكربون المهجن – SP^3 او –SP^2 وعلي درجة الاحلال علي ذرة الكربون المرتبطة مباشرة مع نتروجين الازول مما يؤكد مرة اخري التباين الكيميائي الكبير لهذا القسم الاكثر فاعلية للمركبات الفعالة بيولوجيا.



شكل (٥-٤٩): انواع المبيدات الفطرية ذات الاحلال -١.

REFERENCES

1. Belg. Pat.720 801 (Bayer AC,1968);Inv.:K.H.Buchel, E.Regel and'M.Plempe
2. M.Plempel, K.Bartmann, K.H.Buchel and C.Rcgci, Qgutsche Med. Uochen-schrift 94, 1356-136& (1969)
3. E.F.Godefroi, J.Heeres. J.Van Cutsea end P.AJ.Janasen,J-Hed.Chem 12,78A - 791 (1969).
4. K.H.Buchel,W.Draber,E.Reqel and H.Pleapel.Argneim.Forschunq (Drug Research) 22, 1260 - 1272 (1972).
5. Ger.Pat.l670976 (Bayer AC,196S)Inv. :K . H. Buchel ,E .Re gel .F.Creve .H.ScheinpflugandH.Kaapers-
6. Cer.Pat.2063 857 (Janssen Pharmaceutics,1971) Inv. E .F. Code froi and 3.L.Schuermans.
7. K.H.Buchel, Panzenschut and Schadi ings bek amp func], p.151, Ccorg Thieme Verlag, Stuttgart 1977).
8. Ger.Often.1940626 (Bayer AC, 1969) Inv.: G.Jager and K.H.Buchel.
9. Cer.Often.2009020 Oayer AG, 1971) Inv.: U.Draber and E.Regel. 10. Ger.Offen.1940628 (Bayer AG, 1971) Inv.: K.H-Buchel and U.Draber. II* K.H.Buchel,U.Draber,E.Regel and M.Plerepel .Oruqs fnadoin Cermany 15, 79 - 9U (1972).
12. T.Maier and H.Mildenberger, ftnneu.Chem. 92, 128 - 129 (1980).
13. F.Creue and K.H.Buchel,Hift.8iol.Bundgaanstalt, Seriin-Dahlem.He ft 151, 208 - 209 (1973).
14. Ger.Pat.2546532 (Bayer AC; 1975) Inu.:E .Xlauke.
15. Ger.Pat.2549095 (Bayer AG; 1975)Inv.;G.Buttner, E.Klauke.H.Schuarz and F.Dori.ng.
16. Cer.Pat.2064621 (Bayer AC; 1972)Inu.:G,Jager,K.H.Buchel and H.Plompcl,
17. Ger.Pat fen.2551560 (Jansaen Pharmaccutica. 1975) Inv.; C.uan Reef,

18. J.Heeres and L.Wals. IS. J.Van Cestel,J,Heeres.M.Janasen and G.Van Reet.Pestic Sci, 95-99(1980).
19. Ger.Often.2604047 (Rohsi and Haas Co.;1976) Inv.:G.A.Miller, H.E.Carley and H.-F.Chan.
20. H.Kaspera.F.Creve,U.Brandes,H.Scheinpriug and K.H.Buchel VIII. Intern. Plant Prot.Conqr. Moscow, Section II, 398-&OI (1975).
21. P.E.rrohberger.vIll.Intern.Pisnt Prot.Conqr.Moscow,Section III 247-258 (1975).
22. K.H.Buchel,3.Pest,Scl.. special issue, 576-582 (1977).
23. K.H.Buchel, W. Kraoer, W.Melser. V.Brandes, P-E.Frohberger and iH.Kasp&rs1 IX .International Congregg. of^ PI ant Protection . Washington D.C., Abstract A75 (1979)
24. Cer.Offen. 2737689 (lapetial Cheaiical IndustriLCS; (1978) i Inv.: S.Balasubramanyan, M.Shephard. J.3.Batch and L.M.Boizc.
25. US-Pat. 3991071 (Boots Co. ltd., 1973) Inv.: R.F.Brookes. D.H.Godson, A.F. Hams, D.M. Weighton and U.K. Veils.
26. Cer.Offen. 3010560 (Sunitoao CheBical Co.. Ltd.; (1979). Inv.: Y.FunahJL, H.Oshita, S.Yaaaraoto, S* Tanaica and T. Kato.
27. Cer.Offen. 273767 (Bayer AC; 1979) Inv.; V. Kramor, K.H. Buchel, W.-D.Pflugbeil, P. £1 .Frohberger and U. Brandes-
28. H .BuchenaLier, H it t .6 iol. 8 un d e s snsta 14, Berlin-Oahleai. Heft 165,15;i - 155 (1975)
29. W.Kraner, K.H,Buchel, U.Melser, V.Brandes, H.Kaspers and H.Scheinpflug, Advances in pesticide Cheinistry, Vol2 274 - 279, Pergamon Press» Oxfard (1978).
30. M.J.Henry and H.O.Sister, Peatic.Sci. 12. 99 - 102 (1981).
31. M. Gaoztony, Pestic.Sci.12, 633 -438 (1981).

تاسعا: مركبات السليكون العضوي الفعالة بيولوجيا: المبيدات الفطرية للترايازول المحتوي علي السليكون

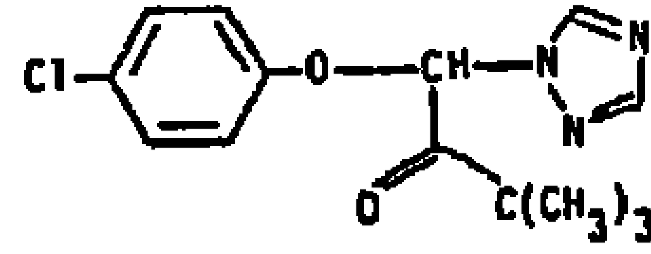
Biologically active organosilicon compounds: silicon-containing triazole fungicides.

اكتشاف الكيميائيات الزراعية في معامل شركة Du pont تعتمد علي اقترابات التوازن والمرونة في اتجاه تخليق المركبات الجديدة مع زيادة وتحفيز مجالات النشاط والفاعلية ودراسة العمليات البيوكيميائية الجديدة مع تصميم مثبط خاص. في هذا المقام سوف نتناول البحوث في سبيل الحصول علي المبيدات الفطرية من الترايازولات السليكونية العضوية والتي تدمج كل عناصر الاستراتيجيتان الاوليتان. اختيار العمل علي مركبات السليكون العضوية ذات النشاط الحيوي جاء متواكبا ومكملا للعمل علي تحسين القسم المعروف من المبيدات الفطرية " الترايازولات" التي تثبط التخليق الحيوي للارجوستيرل. اسفرت البحوث عن الحصول علي مركب DPX-H6573 (المرجع – ١) وهو المادة الفعالة في المبيدات الفطرية لشركة ديبونت المعروفة تجاريا بالاسماء نستار، اوليمب، بانش C.

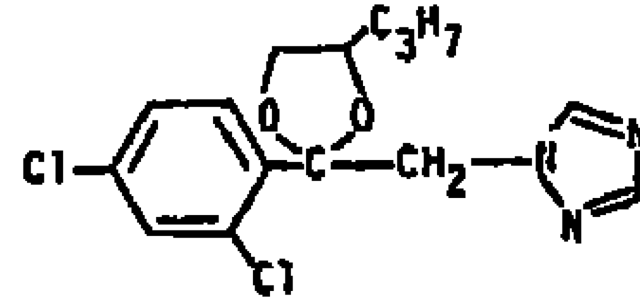
- **الاكتشاف Discovery**: في البداية تطورت الفكرتان دون ارتباط بينهما مما ادي الي هذا الكشف. من جهة اخري استهدف الفريق البحثي دراسة مركبات السليكون العضوية ككيميائيات زراعية بناء علي البحوث في مجال كيمياء السليكون العضوية رجوعا الي ١٠٠ سنة لم يكن استخدام هذه المركبات شائعا باستثناء صناعة البوليمرات وفي المقابل كان المجال نفسه غير مطروق. المعلومات التي تجحت في ذلك الوقت اشارت الي ان مركبات السليكون العضوية التي وصلت لمرحلة الاتجار في المجال الصيدلاني والكيميائيات الزراعية هو كلوروايثيل سيلانات (المرجع–٢) ، والذي يعمل كمنظم نمو نباتي من خلال تحللة في داخل النبات واطلاق هورمون

الايثيلين. علي الناحية الاخري كانت هناك دراسات مرجعية كثيرة عن كيمياء السليكون العضوية كما تولد وتعاظم الاهتمام بهذه التراكيب من النواحي الاكاديمية. لم يكن الاهتمام قاصرا علي السيلانيات نفسها. لقد كان السليكون يستخدم لتسهيل التحولات الكيميائية وهو يختفي بشكل كامل بعد تكوين المركب المطلوب. النظرة الثالثة تشير الي ان بحوث البوليمر انتجت بلوكات عديدة بسيطة وذات كفاءة عالية وميسرة في كتل وتكلفة معقولة لوحدات المونومير لتجهيز بوليميرات السيليكون.

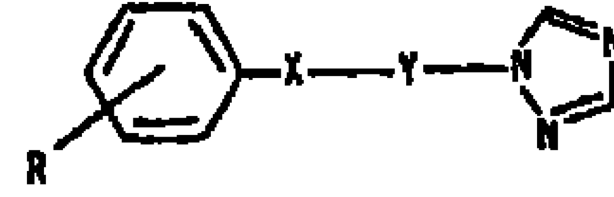
من جهة اخري كان الفريق البحثي مهتما بالقسم الوليد النامي للمبيدات الفطرية من الترايازول. هذه المركبات التي تعمل من خلال التداخل مع التخليق الحيوي للاستيرويدات في الفطريات الحساسة وقد اثبتت فاعلية ضد مدي واسع من الامراض النباتية الهامة. حتي معظم المركبات الاكثر كفاءة كانت ذات محدودية مما ترك الباب مفتوحا للتحسين في حالات الامراض الواجب مكافحتها علي محاصيل خاصة او في التاثيرات المحورة غير المطلوبة علي النمو البنائي. لقد نجحت هذه الافكار معا من خلال ملاحظة ان العديد من المبيدات الفطرية الترايازولية تشترك مع بعضها في بعض الصفات التركيبية (الشكل ٥-٦٠). اذا اخذت مركبات تراياديميفون (باير) والبروبيتونازول (Janseen) والذي اعطي تصريح تطويره لشركة سيبا-جايجي كامثلة لوحظ ان كلاهما يملك حلقة ترايازول وذرتان فراغيتان وحلقة بنزين. تمثيل هذا التركيب الشائع بالرسم مع × و Y كذرات قنطرة اتضح ان السليكون قد يدخل ويزرع في هذا الكوبري. في البداية استبعدنا الوضع Y بناء علي معلوماتنا ان مركبات ن-سليل ازولات تتحلل مائيا بسهولة ومن ثم استقر الراي علي عمل X سليكون. لقد كانت هناك مقدمات سلبية لهذا النوع من الاحلال ومثال ذلك عمل البحث Fukuto عن مشتقات الددت المحتوية علي السليكون ولكن الفكرة اظهرت الحاجة لاجراء الاختبارات بسهولة. لذلك قام الفريق البحثي بتجهيز ابسط تركيب يتوائم مع هذه الصفحة Template والمركب (I).



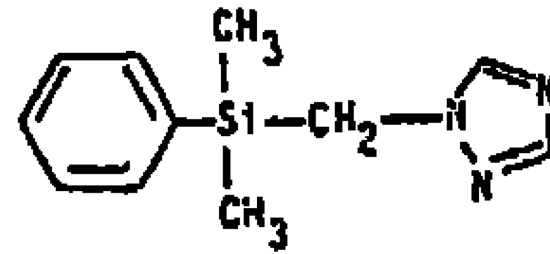
Triadimefon



Propiconazole



Common structure

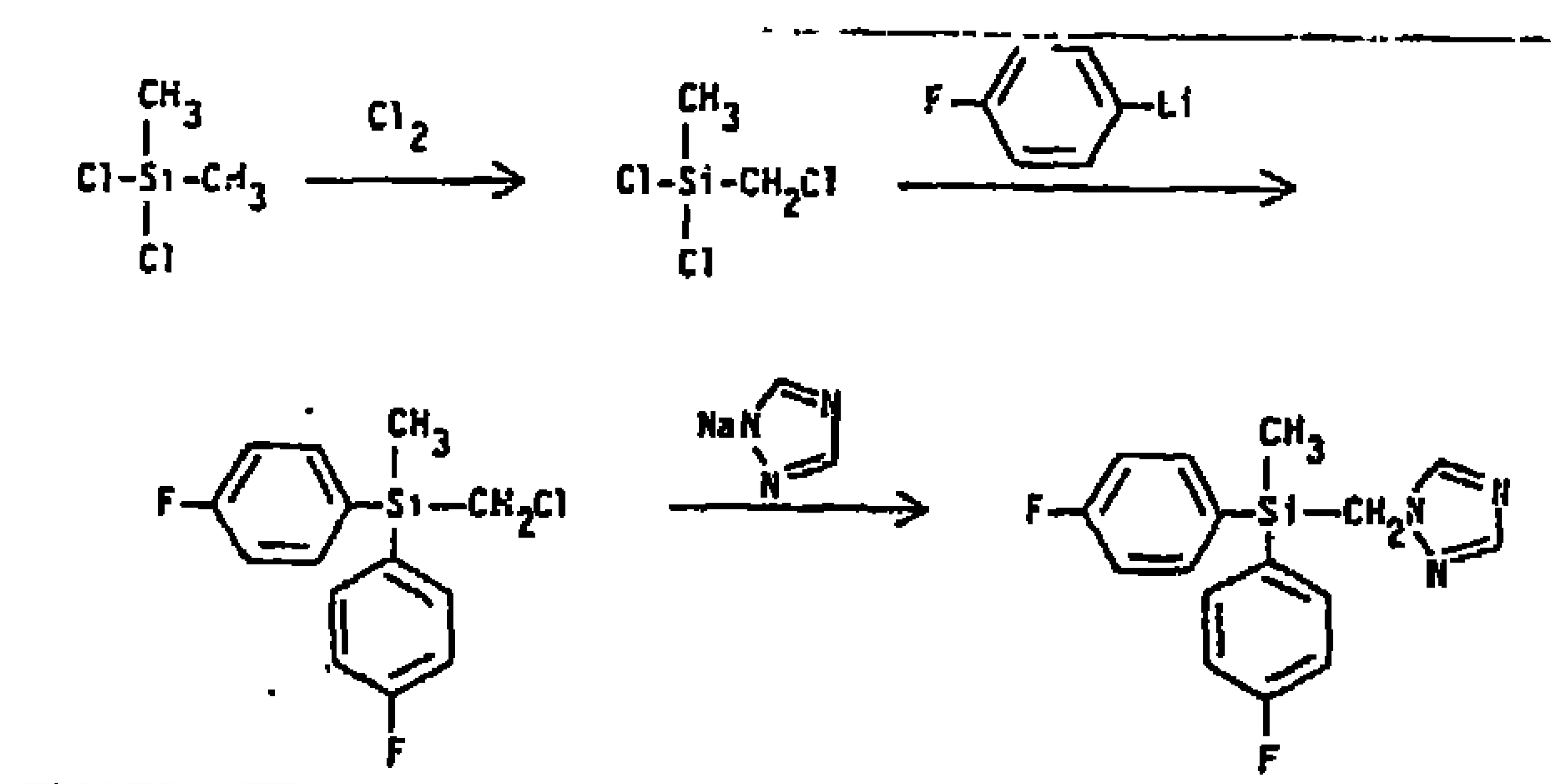


Compound I

شكل (٥-٥٠): استراتيجية الكشف.

المركب(١) اظهر انه "مركب كيميائي قائد" تقليدي "Classic chemical lead" لقد كانت فاعليتة معقولة والنشاط النسبي ضيق ولكن كان له نوع متوقع من الفاعلية كمثبط للاستيرول. علي نفس الاهمية كان للمركب تركيب بسيط يمكن تحويرة في مواضع عديدة. لذلك سوف نتناول في هذا برنامج تخليق هذا المركب مع هدف الحفاظ علي الفاعلية في صورة مناسبة.

- **التخليق Synthesis**: لقد تم تطوير طرق ومسارات معملية مرنة للحصول وتخليق المركبات المطلوبة كما هو موضح ادناه مع المركب DPX-H6573. في البداية تم تفعيل وتحفيز المركب الوسيط من بوليمر السليكون وفي هذه الحالة دايكلورودايميثيل سيلان بواسطة الكلورة الوحيدة المحفزة بالضوء monochlorination. بالرغم من ان ٢ مول من ٤-فلوروفينيل ليثيوم استخدمت في هذا المثال فان الكلورينات يمكن ان يحدث لها احلال علي خطوات بواسطة اثنين مختلفتين من المركبات العضوية المعدنية organometallics مما يعطي مجال واسع جدا من التخليق. في النهاية فان الكلورين في الرابطة مع الكربون يمكن احلالها بالترايازول. البدأ باحلالات وسيطة او وسيطة من بوليمرات اخري حول السليكون يجب ان يجهز.



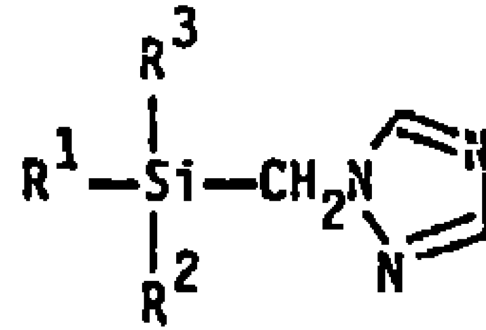
• **الموائمة Optimization:** مع الكيمياء المتوفرة قام الفريق البحثي باقتراح العلاقات بين التركيب والفاعلية للمركبات سيليل ميثيل ترايازولات. بعض من النتائج التي تحصل عليها في البداية في تجارب الصوب موجود في القسم الاول من الجدول (٥-١٥). في هذه الحالة استخدمت المركبات بتركيز ١٠٠ جزء في المليون وتم تقييم كفاءتها في المكافحة الوقائية للبياض الدقيقي في الخيار وجرب التفاح وبقع اوراق الفول السوداني وصدأ اوراق القمح. ابتداء بالمركب القائد الذي كان في متناول الفريق البحثي (المدخل الاول) ادي تحريك ذرة هالوجين حول الحلقة ان الاحلال -٤ اعطي تدعيم كبير للفاعلية وعند حصر مختلف الاحلالات في الوضع -٤ وجد ان الفينيل كان فعالا علي وجة الخصوص. امتداد مجاميع الالكيل علي السليكون و احلال الفا فنيل او السيكلوهكسيل مع شق الفينيل فشلت في تحسين الفاعلية والنشاط. بالرغم من ان بعض المركبات من سلاسل المونواريل كانت فعالة بما فيه الكفاية لضمان التقييم الحقلي فان اضافة شق اريل ثاني اعطت فاعلية عالية. كما في سلاسل الموتواريل فان البارا-هالوجينية اعطت اعلي كفاءة ومدي نشاط. امتداد السلاسل الي التراي اريل سيلانات ادت الي خفض النشاط والفاعلية مرة اخري.

المركبات الاكثر فاعلية التي عرفت في الاختيارات الاولية تم تعريضها الي تقييم الكفاءة داخل الصوب. في القسم الثاني من الجدول (٥-١٥) تم تمثيل هذه العملية مع سلاسل الداي اريل. في هذا المقام كانت الامراض هي نفسها ولكن الاعداد كانت تمثل ED90 وهي كمية المركب بالجرام لكل هكتار المطلوبة لتحقيق ٩٠% مكافحة

المرض. لقد تم اشتقاق هذه البيانات من منحنيات الجرعة مع الاستجابة المتحصل عليها تحت ظروف متحكم فيها في الصوب ومن ثم لم تترجم مباشرة للمعدلات الحلقية ولو انها تعطي طريق مناسب للمقارنة بين المركبات ولو ان اتجاهات المقارنة اوضحت ما قد سوف يحدث في التجارب الحقلية. لقد راي البعض ان البارا-فلورين الفردية تدعم الفاعلية بشكل كبير والفلورين الثاني ياخذ بالفاعلية الي مستويات مدهشة. احلال كلا الفلورينات بالكلورين احدث خفض لحد ما في الفاعلية كما هو واضح من المدخل النهائي.

اظهرت اختبارات الصوب اللاحقة مع اختبارات ميدانية حقلية كثيفة وواسعة ادت الي اختيار المركب DPX-H6573 للتطوير كمبيد فطري للرش علي المجموع الخضري.

جدول (٥-١٥): التركيب والفاعلية من اختبارات الصوب.



R^1	R^2	R^3	PERCENT CONTROL AT 100 PPM			
			CPM	APS	PCA	WLR
Ph	CH_3	CH_3	100	0	0	90
2-ClPh	CH_3	CH_3	100	90	100	0
3-ClPh	CH_3	CH_3	0	60	0	0
4-ClPh	CH_3	CH_3	100	100	90	100
4-PhPh	CH_3	CH_3	100	100	100	100
4-ClPh	$n\text{-}C_4H_9$	CH_3	100	100	0	80
1-Naphthyl	CH_3	CH_3	100	50	90	0
Cyclohexyl	CH_3	CH_3	100	0	0	0
Ph	Ph	CH_3	100	100	100	0
4-FPh	Ph	CH_3	100	100	100	90
4-FPh	4-FPh	CH_3	100	100	100	100
4-FPh	4-FPh	4-FPh	0	60	90	90
			ED90 (G/HA)			
Ph	Ph	CH3	12	100	70	75
4-FPh	Ph	CH3	4	5	30	120
4-FPh	4-FPh	CH3	0.5	3	10	15
4-ClPh	4-ClPh	CH3	9	7	25	60

- **الاداء الحقلي Field Performance**: اظهرت الاختبارات الحقلية علي مستوي العالم ان المركب DPX-H6573 يستطيع مكافحة العديد من الممرضات النباتية الهامة علي المحاصيل المختلفة بمعدلات استخدام منخفضة. في معظم الحالات فان الممرضات المتعددة يمكن مكافحتها علي المحصول المعين. بعض الامراض التي امكن مكافحتها بالمركب بشكل فعال موضحة في جدول (٥-١٦).

جدول (٥-١٦): فاعلية المبيد الفطري DPX-H6573 في الحقل:

*** الحبوب**	: البياض الدقيقي-الاصداء-عفن القدم-سيبتوريا-رنيكوسبوريوم-التبقع الشبكي.
*** التفاح**	: الجرب-البياض الدقيقي-الصدأ.
*** بنجر السكر**	: تبقع الاوراق-البياض الدقيقي.
*** الموز**	: السيجاتوكا الاصفر والاسود.
*** البن**	: الصدأ.
*** الفول السوداني**	: تبقع الاوراق الميكرو المتاخر.
*** الثمار الحجرية**	: العفن النسبي.

الجدول (٥-١٧) يمثل نتائج التجارب التي اجريت في فرنسا علي امراض القمح والشعير. المبيدات القياسية بروبيكونازول لمكافحة الامراض علي المجموع الخضري والكربيندازيم والبروكلوراز لمكافحة عفن القدم استخدمت بالمعدلات الحقلية الموصي بها. علي اساس الوزن فان H6573 بالضرورة مكافئة للبروبيكونازول ضد امراض الاوراق. بالنسبة لعفن القدم وجد ان H6573 كان مقارنا للكاربيندازيم ومتفوق علي البروكلوراز. الخطوط في هذا الجدول وصلتنا الي الراي بانه لا يوجد مركب فعال في الوقت الراهن ضد كلا عفن القدم ومدي واسع من امراض الاوراق.

جدول (٥-١٧): تجارب تقييم الفاعلية ضد الامراض علي الحبوب (فرنسا ١٩٨٣):

المركب المستخدم	المعدل جم/هكتار	النسبة المئوية للمكافحة			
		بياض دقيقي	القمح		
		الشعير	الصدأ	سيتوريا	عفن القدم
DPX-H6573	٨٠	٩٨	٩١	٧٨	---
	١٦٠	٩٢	٩٨	٨٠	٦٨
	٢٤٠	---	---	---	٧٦
Propiconazole	١٢٥	٩١	٩٦	٨١	---
Carbendazim	٢٠٠	---	---	---	٨٢
Prochloraz	٧٥٠	---	---	---	٧٦

الجدول (٥-١٨) يشير الي نتائج تجارب حقلية علي عفن القدم والتي اجريت في انجلترا. بناء علي تجارب الفريق البحثي في الوقت الراهن تولد الاحساس بان المركب H6573 يقدم نشاط عريض في مكافحة امراض الحبوب بمعدلات مقارنة او اقل من افضل المبيدات القياسية التجارية المعروفة. لقد تاكدت نتائج مماثلة علي محاصيل مختلفة كما في الجدول (٥-١٨).

جدول (٥-١٨): تجارب علي عفن القدم في حقول القمح (انجلترا ١٩٨٣).

المركب	جرام / هكتار	النسبة المئوية للمكافحة
DPX-H6573	١٠٠	٥١
DPX-H6573	٢٠٠	٥٩
DPX-H6573	٤٠٠	٧٥
Carbendazim	٢٥٠	٣٠
Prochloraz	٤٠٠	٥٤

ACKNOWLEDGEMENTS

We acknowledge with gratitude the many Du Pont biologists who essential to optimizing and developing this discovery, and Ray Luckenbaugh, the supervisor who provided an atmosphere in which these ideas could grow.

REFERENCES

1. W. K. Moberg, U. S. Patent 4,510, 136 (1984, assigned to Du Pont); T. M. Fort and W. K. Moberg, 1984 British Crop Protection Conference – Pests and Diseases, 3, 413-419 (1984).
2. For example, 2-chloroethyltris (2-methoxyethoxy) silane (etacelasil): British Patent 1,371,804 (1974, Ciba-Geigy).
3. M. A. H. Fahmy, T. R. Fukuto, R. L. Matcalf, and R. L. Holmstead, J. Agr. Food Chem., 21, 585-592 (1973).

مطابع الدار الهندسية/القاهرة
تليفون/فاكس : (٢٠٢) ٥٤٠٢٥٩٨



أ.د. زيدان هندي عبدالحميد

- بكالوريوس العلوم الزراعية "حشرات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٣ .
- ماجستير العلوم الزراعية "كيمياء مبيدات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٦ .
- دكتوراه فلسفة العلوم الزراعية "مبيدات الآفات" كلية الزراعة - جامعة عين شمس ١٩٦٩ .
- مدرس في علوم وقاية النبات ١٩٦٩- ١٩٧٤ بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- أستاذ مساعد في علوم وقاية النبات ١٩٧٤- ١٩٧٩ بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- أستاذ في علوم وقاية النبات ١٩٧٩ وحتى الآن بكلية الزراعة - جامعة عين شمس .
- وكيل كلية الزراعة - جامعة عين شمس لشئون الدراسات العليا ١٩٩٢- ١٩٩٨ .
- مستشار علمي لشركة سوميتومو كيميكل اليابانية للمبيدات منذ ١٩٧٨ وحتى الآن في مصر والدول العربية .
- المشاركة في معظم المؤتمرات المحلية والعالمية في مجالات وقاية النبات - كيمياء المبيدات - المكافحة المتكاملة للآفات - المشاكل الخاصة بالتلوث البيئي .
- المشاركة في العديد من الدورات الخاصة بالتوعية بمخاطر المبيدات والملوثات البيئية الأخرى في مصر والدول العربية الأخرى .
- الأشتراك في المشروعات القومية الخاصة بالمكافحة المستنيرة للآفات والتلوث البيئي والمكافحة الحيوية للآفات .
- عضو في العديد من الجمعيات العلمية في مجالات وقاية النبات والبيولوجية الجزيئية وكيمياء المبيدات والتوكسيكولوجي والمبيدات والتلوث البيئي .

بعض مما نشر لـ أ.د. زيدان هندي :

(١)	الاتجاهات الحديثة المبيدات ومكافحة الحشرات ٢ج .	١٩٩٥
(٢)	الآفات الحشرية والحيوانية .	١٩٩٥
(٣)	الملوثات الكيميائية والبيئية .	١٩٩٦
(٤)	التسمم الغذائي والملوثات الكيماوية .	١٩٩٩
(٥)	أساسيات وطرق تحليل مبيدات الآفات .	١٩٩٩
(٦)	انقلاب الجنس وفقد المناعة بين المبيدات والهرمونات .	١٩٩٩
(٧)	السمية البيئية والتفاعلات الحيوية للكيمائيات والمبيدات .	٢٠٠٠
(٨)	المكافحة المستنيرة للأمراض النباتية .	٢٠٠٠
(٩)	فساد الأرض وتدمير الإنسان .	٢٠٠٠
(١٠)	هموم الإنسان والبيئة .	٢٠٠٠
(١١)	الأمراض الفطرية ومكافحة الأمراض النباتية .	٢٠٠٠
(١٢)	الموارد المائية والاتساخ بالمبيدات .	٢٠٠١
(١٣)	ترشيد المبيدات في مكافحة الآفات .	٢٠٠١
(١٤)	التكنولوجيا الحيوية والجزيئية في مجابهة الآفات الزراعية والأجهادات البيئية .	٢٠٠٢
(١٥)	مخاطر المبيدات على الصحة العامة والبيئة .	٢٠٠٢
(١٦)	السموم النباتية ومكافحة الآفات .	٢٠٠٢
(١٧)	نسخ وتقليد مبيدات الآفات (القبول - الرفض - التشريع) .	٢٠٠٢
(١٨)	وبائية التعرض المزمن للمبيدات بين الصحة العامة والبيئة .	٢٠٠٣
(١٩)	مستحضرات وتطبيقات المبيدات بين القديم والحديث .	٢٠٠٣
(٢٠)	بكتيريا باسيلليس ثورينجينسيز رائدة المبيدات الحيوية .	٢٠٠٣
(٢١)	الإدارة المتكاملة لمكافحة آفات نخيل التمر .	٢٠٠٤

